Zur
Kenntnis einiger Diacylamide.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Hohen philosophischen Fakultät (II. Sektion)

der Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität

zu München

vorgelegt am 31. Mai 1916

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

von

Alfred Walther
aus Chur (Schweiz).

München 1916.
Kgl. Hof- und Universitäts-Buchdruckerei Dr. C. Wolf & Sohn.

Meinen lieben Eltern.

Vorwort.

Die vorliegende Arbeit wurde im chemischen Laboratorium der Akademie der Wissenschaften zu München ausgeführt.

Es sei mir gestattet, meinen hochverehrten Lehrern, vor allem Herrn Professor Dr. Alfred Einhorn, auf dessen Anregung ich die Arbeit unternahm, für seine liebenswürdige und stets hilfsbereite Leitung meinen herzlichsten Dank auszusprechen. Ebenso danke ich Seiner Exzellenz Herrn Geheimrat Professor Dr. Adolf Ritter von Baeyer für das meinen Studien entgegengebrachte Interesse.

Inhaltsübersicht.

Seite

Physiologischer Teil 9

Chemischer Teil 21

Experimenteller Teil

Piperidylglycylamid 42

Diaethylglycylamid 46

Dimethylglycylamid 47

Acylierungsversuche mit Piperidylglycylamid 48

Kondensation von Piperidylglycylamid mit Formaldehyd . . . 53

Kondensation von Benzoylisocyanat mit Piperidoaethanol . . . 54

Basische Harnstoffderivate mit Piperidyl- und Diaethylaminrest 54

Acylierungsversuche mit Benzamid 57

Acylierungsversuche mit i-Valeramid 60

Acylierungsversuche mit Brom-i-Valeramid 63

Acylierungsversuche mit Diaethylessigsäureamid 63

Acylierungsversuche mit Bromdiaethylacetamid 65

Versuche mit Diisovaleramid 66

Neue Darstellungsmethoden

Paranitrobenzoësäureanhydrid 68

Bromisovaleriansäureanhydrid 68

Nachtrag 69

Physiologischer Teil.

Die Säureamide zeigen im allgemeinen eine physiologische Wirkung und zwar eine hypnotische, doch ist die Intensität derselben sehr verschieden.

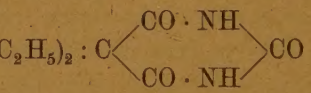
Zur Entdeckung der hypnotischen Eigenschaften der aromatischen Säureamide haben die interessanten Versuche von Nebelthau geführt. So bewirkt schon Benzamid, wenn auch erst in relativ großen Dosen, Schlaf. Wirksamer erweisen sich einige seiner Derivate wie Salicylamid, O-Acetylsalicylamid und Dibenzamid. Ein kräftiges Hypnotikum ist auch Zimtsäureamid. Werden bei den Säureamiden die beiden H-Atome der $-CONH_2$-Gruppe durch Methyl- oder Aethyl ersetzt, so tritt die narkotische Wirkung mehr und mehr zurück und es zeigt sich eine andere, Starrkrampf hervorrufende, ähnlich wie beim Strychnin; z. B. bei Methyl- und Aethylbenzamid, bei Dimethylsalicylamid etc.

Was das Verhalten der aliphatischen Säureamide im Organismus anbetrifft, so hat Hans Meyer darauf hingewiesen, daß Butyramid, Propionamid, Acetamid in absteigender Stärke narkotisieren, während Formamid wirkungslos ist. Von den Derivaten der aliphatischen Säureamide wirken Milchsäureamid wie Propionamid und Oxybuttersäureamid wie Butyramid. Am bekanntesten ist das Bromdiaethylacetamid, das Neuronal, welches als Schlafmittel ausgedehnte Verwendung findet.

Als hypnotisch wirksames Säureamid sei ferner das Urethan erwähnt, der Aethyläther der Carbaminsäure, das von O. Schmiedeberg als Schlafmittel empfohlen wurde, und das

Phenylurethan, welches in großen Dosen lähmend auf das Nervensystem einwirkt. Es ist auch unter dem Namen Euphorin bekannt, wurde von Weddige dargestellt und von Giacosa untersucht.

Die Repräsentanten einer anderen wichtigen Gruppe narkotisch wirksamer Körper sind die Ureide. E. Fischer und J. v. Mering haben ausgehend von der Beobachtung, die Baumann und Kast machten, daß die schlafmachende Wirkung der Disulfone von der Anzahl der im Molekül vorhandenen Aethylgruppen stark beeinflußt werde, eine Reihe von neuen Körpern — Harnstoffderivate — dargestellt, die sich einerseits von der Dialkylessigsäure ableiten und in diesem Falle normale Ureide sind, während anderseits diejenigen, die sich als Abkömmlinge der Dialkylmalonsäure darstellen, eine zyklische Struktur aufweisen. Aus der Reihe der gemachten Beobachtungen traten besonders hervor der Diaethylacetylharnstoff $(C_2H_5)_2 \cdot CH \cdot CO \cdot NH \cdot CONH_2$ und der Diaethylmalonylharnstoff (Diaethylbarbitursäure) oder das Veronal,

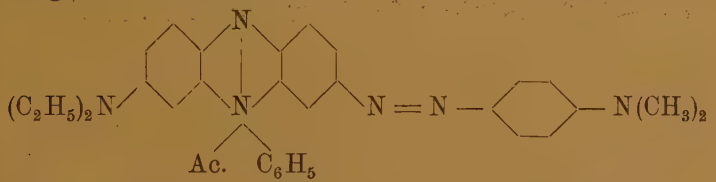


das als Schlafmittel ausgedehnte Verwendung gefunden hat. Ferner haben sich in der Medizin der Bromdiaethylacetylharnstoff, das Adalin $(C_2H_5)_2 \cdot CBr \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot NH_2$ und der Monobromisovalerianylharnstoff, das Bromural $(CH_3)_2 \cdot CH \cdot CHBr \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot NH_2$ als geschätzte Narcotica eingebürgert.

Die wichtige Funktion der Aethylgruppe bei den Schlafmitteln ist besonders von Baumann klargelegt worden. Er untersuchte eine große Reihe von Disulfonen und stellte fest, daß von diesen eine gewisse Kategorie ihre schlaferregende Wirkung ausschließlich der Anwesenheit von Aethylgruppen verdanke und daß die Stärke der Wirkung mit der Zahl der Aethylgruppen zunehme. So wies er z. B. auf die interessante Tatsache hin, daß Dimethyldisulfondimethylmethan $(CH_3)_2 : C : (SO_2 \cdot CH_3)_2$ ohne jede Wirkung ist, während die entsprechende Diaethylverbindung, das Sulfonal $(CH_3)_2 : C : (SO_2 \cdot C_2H_5)_2$, sehr

ausgeprägte, narkotische Eigenschaften besitzt, die sich bei weiterer Substitution der Methyl- durch Aethylgruppen im Trional und Tetronal noch stark erhöhen. Von anderen Schlafmitteln, die zum Teil der Aethylgruppe ihre Wirksamkeit verdanken, seien das Amylenhydrat $(CH_3)_2 : C : C_2H_5 \cdot OH$ und das schon genannte Aethylurethan $NH_2 \cdot CO \cdot OC_2H_5$ erwähnt. Nebenbei sei auch noch bemerkt, daß der Aethylalkohol in seiner narkotischen Wirkung schon seit den frühesten Zeiten bekannt ist.

Eine Beobachtung von Ehrlich[1]) bestätigt in treffender Weise, daß es sich in allen diesen Fällen um Beeinflussung des Nervensystems handelt. Er fand nämlich, daß ein blaugrüner Azofarbstoff, welcher aus der Kombination von diazotiertem Diaethylsaffranin und Dimethylanilin entsteht und welcher demgemäß die Konstitution



besitzt, die Eigenschaft hat, ähnlich wie das Methylenblau, die Nervenendigungen zu färben, während der entsprechende Dimethylfarbstoff diese Fähigkeit nicht besitzt.

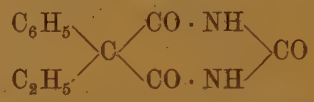
Gegen die Annahme, daß die Aethylgruppen nicht nur den pharmakologischen Charakter, sondern auch die Stärke der narkotischen Kraft bedingen sollen, sind von Diehl[2]) Bedenken erhoben worden. Er weist darauf hin, daß auch aethylfreie Sulfone wirksam sind, und daß die narkotische Kraft des Trionals und Tetronals wohl zunehme, aber nicht proportional der Zahl der Aethylgruppen.

---

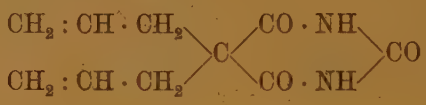
[1]) Über die Beziehungen von chemischer Konstitution, Verteilung und pharmakologischer Wirkung. Vortrag, gehalten im Verein für Innere Medizin am 12. Dezember 1898.

[2]) Vergleichende Untersuchungen über die Stärke der narkotischen Wirkung einiger Sulfone, Säureamide und Glyzerinderivate. Marburg 1894, Inaug.-Dissert.

So sind auf dem Gebiete der Schlafmittel die größten Erfolge der Beobachtung zu verdanken, daß Alkylreste in besonderer Bindung im Molekül eines chemischen Körpers angeordnet, diesem schlafmachende Eigenschaften verleihen, und daß unter den Alkylresten das Aethyl eine besondere Stellung einnimmt. Neuere Arbeiten haben zwar dargetan, daß man bei den Körpern der Barbitursäurereihe dieselbe schlafmachende Wirkung erziele, wenn man an die Stelle einer Aethylgruppe den aromatischen Phenylrest treten läßt, z. B. bei der Phenyl-aethylbarbitursäure, dem Luminal,



oder wenn man die Aethylgruppen gänzlich beseitigt und sie durch die beiden ungesättigten Reste Allyl $-CH_2 \cdot CH = CH_2$ ersetzt. Als Beispiel für diesen letzteren Fall sei die Diallyl-barbitursäure oder das Dial



erwähnt.

Über das Wesen der Wirkung solcher Verbindungen sind verschiedene Theorien aufgestellt worden, die eine Erklärung bieten sollen für die Vorgänge, die sich dabei im Organismus abspielen. Es ist einerseits wahrscheinlich gemacht worden, daß die physiologische Wirkung einer Substanz durch ihre chemische Konstitution und Konfiguration bedingt ist, anderseits, daß die Stärke der Wirkung eines Mittels in gar keinem Zusammenhang steht zu dem Maße der Umwandlung, die es in chemischer Hinsicht im Organismus erfährt, indem z. B. die stark wirkenden Mittel wie Atropin und Strychnin den Körper unzersetzt durchwandern. Das Studium über die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung ging aus von dem Nachweis, den Stahlschmidt brachte, daß Strychnin durch Einführung einer Methylgruppe seine tetani-

sierende Wirkung einbüße und in ein lähmendes Gift von curareartiger Wirkung übergehe.

Eine befriedigende Erklärung jedoch über die Art und Weise, wie eine hypnotische Wirkung im allgemeinen und im besonderen auch der äthylierten Verbindungen zustande kommt, ist noch nicht gefunden worden. Es stehen sich da im wesentlichen zwei Anschauungen gegenüber.

Die eine gründet sich auf die Annahme, daß gewisse Gruppen der in den Organismus eingeführten Mittel in chemische Reaktion treten mit dem Protoplasma, und daß auf dieser Umsetzung die Wirkung beruhe.

Die andere läßt die physikalischen Eigenschaften, besonders die Löslichkeitsverhältnisse der Substanz, als für die Wirkung ausschlaggebend gelten.

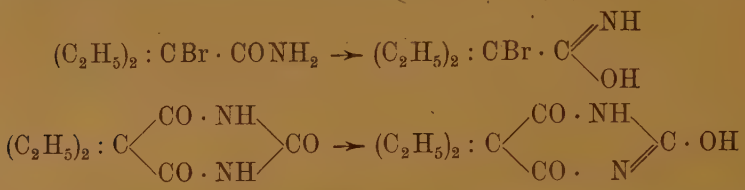
So hat O. Loew[1]) als Vertreter der ersteren eine Theorie aufgestellt, nach der alle diejenigen Stoffe, welche noch bei großer Verdünnung in Aldehyd- oder Aminogruppen eingreifen, Gifte für alles Lebende sein müssen, indem hierbei Substitutionen (vielleicht auch Kondensationen oder Additionen) eintreten, und daß die Wirksamkeit eines Körpers um so größer sein soll, je mehr ihn seine Beschaffenheit befähigt, mit Aldehyd- oder Aminogruppen reagieren zu können. Das für Aldehyd- und Ketongruppen so ungemein reaktionsfähige Phenylhydrazin wäre aus diesem Grunde ein sehr heftiges, Anilin, welches schwieriger mit Aldehyden reagiert, ein schwächeres Gift. Die allgemeinen Gifte werden von ihm dadurch charakterisiert, daß sie in erster Linie den chemischen Charakter des aktiven Proteinstoffes, aus dem das lebende Protoplasma aufgebaut ist, verändern.

So einfach und plausibel diese Loew'sche Theorie ist, so kann sie doch nur für bestimmte Gruppen von Körpern, welche mit Aldehyd- und Aminogruppen zu reagieren imstande sind, eine befriedigende Erklärung geben. Weshalb aber besondere Zellgruppen, besondere Organe, von den eingeführten Substanzen zur Wirkungsstätte gewählt werden, darauf gibt sie keine Antwort.

---

[1]) Ein natürliches System der Giftwirkungen von Dr. Oskar Loew.

Es sei im Anschluß an diese Auffassung erwähnt, daß G. Fuchs die Anschauung vertritt, nach der in unseren Schlafmitteln der Hydroxylgruppe die Aufgabe zufalle, die physikalisch-chemische Verwandtschaft zum Großhirnrindengewebe zu vermitteln. Neuronal und Veronal sollen z. B. in der Enolform reagieren, die sich bei der Assimilation im Magendarmkanal aus der Ketoform bilden würde:



Als Vertreter der entgegengesetzten Anschauung, nach der die narkotischen Substanzen nicht infolge ihrer Fähigkeit zu chemischen Umsetzungen im Körper wirken sollen, sondern infolge rein physikalischer Momente, ist, wie schon erwähnt, Hans Meyer zu nennen. Nach seiner Anschauung ist die narkotische Wirkung der verschiedenen Körper eine Funktion ihrer Fettlöslichkeit. Demnach müssen alle chemisch zunächst indifferenten Stoffe, die für Fett und fettähnliche Körper löslich sind, auf lebendes Protoplasma, sofern sie sich darin verbreiten können, narkotisch wirken. Die Wirkung wird an denjenigen Zellen am stärksten hervortreten müssen, in deren chemischem Bau jene fettähnlichen Stoffe, die Lipoide, vorwalten. In erster Linie also an den mit Lecithin und Cholesterin durchsetzten Nervenzellen.

Die Wirkungsstärke solcher Narcotica soll abhängig sein von ihrer mechanischen Affinität zu fettähnlichen Substanzen einerseits, zu den übrigen Körperbestandteilen d. h. hauptsächlich Wasser anderseits, mithin von dem Teilungskoeffizienten, der ihre Verteilung in einem Gemisch von Wasser und fettähnlichen Substanzen bestimmt.

Hans Meyer weist darauf hin, daß von den aliphatischen Säureamiden Formamid, welches unwirksam ist, sich in Äther und Fett nicht löst, während das narkotisch wirksame Acetamid,

Propionamid und Butyramid sich darin lösen. Er stellt eine Tabelle auf, nach der die am stärksten hypnotisch wirkenden Körper sich viel leichter in Öl als in Wasser lösen und schließt daraus, daß nicht bestimmte Gruppen die spezifischen Träger der narkotischen Wirkung sind, sondern daß lediglich die geänderten physikalischen Verhältnisse die Stärke derselben beeinflussen.

Overton schließt sich diesen Anschauungen an, indem er diejenigen Körper für die stärksten Narcotica hält, die gleichzeitig eine sehr geringe Löslichkeit in Wasser mit einer sehr hohen Löslichkeit in Äther und Olivenöl vereinen.

Gegen diese Ansicht wendet sich J. Traube, indem er darauf hinweist, daß Pyridin, Nikotin und Antipyrin die Zellmembranen schnell durchdringen, obwohl hier der Teilungskoeffizient Fett : Wasser kleiner ist als der Wert Wasser : Fett.

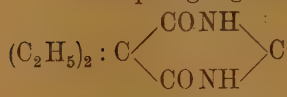
Neuere Arbeiten von M. Cloetta[1]) zeigen auch, daß die Lipoidtheorie nicht für alle Fälle Anwendung finden kann. Es wurden nämlich von ihm Versuche mit Bromural, Adalin und Neuronal angestellt, welche ergaben, daß die beiden schwächer wirkenden Mittel, Bromural und Adalin, sich mit Öl ganz aus Wasser herausschütteln lassen, während beim stärker wirkenden Neuronal ein Teil im Wasser gelöst bleibt. Nach der Lipoidtheorie wäre ein umgekehrtes Verhalten zu erwarten gewesen.

Jedenfalls spielen die Löslichkeitsverhältnisse eine sehr große Rolle, und ich habe mir in der vorliegenden Untersuchung die Aufgabe gestellt, durch Einführung neuer Gruppen in schon wirksame Säureamide ihre physikalischen Eigenschaften zu ändern, um dadurch möglicherweise einen Einfluß auf die Wirkungsweise auszuüben. Dabei ging ich von der Erfahrungstatsache aus, daß oft geringe Änderungen im Molekül von großem Einfluß auf die Wirksamkeit sein können. Das so stark wirkende Veronal verliert diese Eigenschaften z. B. ganz nach Ersatz einer Aethylgruppe durch ein H-Atom als Monoaethylmalonylharnstoff, $C_2H_5 \cdot CH \cdot (CONH)_2CO$.

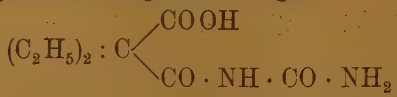
---

[1]) Über die Wirkungsweise der Schlafmittel. Schweiz. Naturforschende Gesellschaft, Sitzung vom 11. Januar 1915.

Die Sprengung des Ringes hat die gleiche Folge:



(Veronal, wirksam)



(Diaethylmalonsäureureid, unwirksam)

Zunächst beschäftigte ich mich damit, die Säureamide in eine lösliche Form zu bringen. Versuche in dieser Richtung liegen bereits vor.

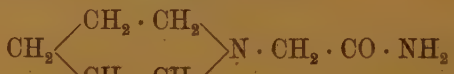
Durch Kondensation mit Formaldehyd in alkalischer Lösung war es Einhorn[1]) gelungen, allgemein aus Säureamiden die entsprechenden Methylolverbindungen zu erhalten, die dann mit sekundären Basen, wie Diaethylamin oder Piperidin, in die N-substituierten Säureaminomethylamide übergehen, im Sinne folgender Gleichung:

$$R \cdot CO \cdot NH_2 + \underset{\text{(Formaldehyd in der Hydratform)}}{OH \cdot CH_2 \cdot OH} = R \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot OH + H_2O$$

$$R \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot OH + HN(C_2H_5)_2 =$$
$$R \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot N(C_2H_5)_2 + H_2O.$$

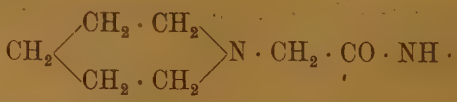
Diese stark basischen Derivate der Säureamide bilden lösliche, mineralsaure Salze.

Meine Bemühungen auf diesem Gebiete beruhten darauf, daß ich auf das Einwirkungsprodukt von Piperidin auf Monochloracetamid, auf Piperidylglycylamid,



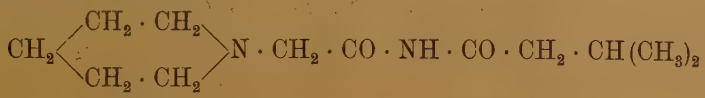
Säureanhydride oder Säurechloride einwirken ließ. So gelangte ich zu Diacylamiden, die eine basische Gruppe enthalten und infolgedessen lösliche Salze bilden.

Mit Essigsäureanhydrid erhielt ich das Acetylpiperidylglycylamid

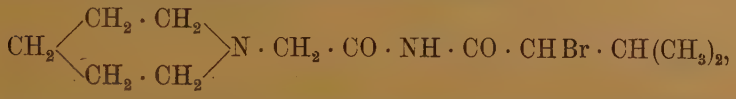


[1]) Über N-Methylolverbindungen A. 343.

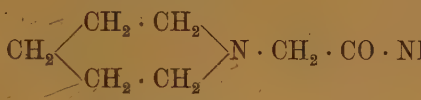
mit Isovalerylchlorid und Brom-Isovalerylbromid das Isovaleryl-piperidylglycylamid



und das Brom-Isovalerylpiperidylglycylamid

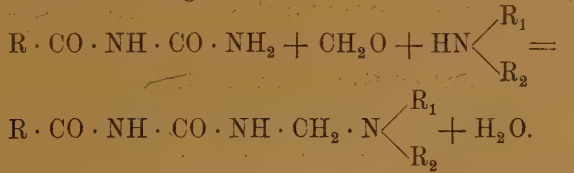


die leicht in die halogenwasserstoffsauren Salze zu verwandeln sind. Benzoesäureanhydrid führte zu Piperidylglycylbenzamid

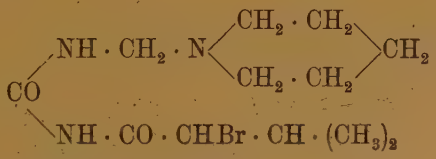


von dem ich das salzsaure Salz herstellte.

Auf die Bedeutung der Ureide unter den Narcotica ist schon hingewiesen worden. Auch hier mußte es von Interesse sein, dieselben in eine lösliche Form überzuführen. Nach einer Privatmitteilung von Herrn Prof. Einhorn läßt sich dies durch Kondensation mit Formaldehyd und sekundären Basen erreichen, im Sinne der Gleichung:

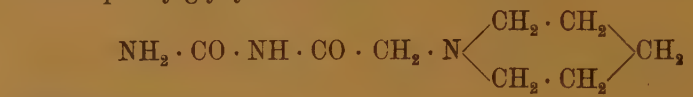


Einen in dieser Richtung noch ausstehenden Versuch führte ich mit Brom-Isovalerianylharnstoff, Bromural, aus, das ich durch Kondensation mit Formaldehyd und Piperidin in eine basische Substanz, nämlich in den Bromvalerylpiperidylmethyl-harnstoff



überführte, der leicht Salze liefert.

Auf einem anderen Wege ist es mir ferner gelungen, zu Ureiden mit einer basischen Gruppe zu gelangen, indem ich vom Chloracetylharnstoff $NH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot Cl$ ausging, der sich durch Einwirkung von Diaethylamin und Piperidin in den Diaethylglycylharnstoff $NH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot N(C_2H_5)_2$ und den Piperidylglycylharnstoff



überführen läßt.

Da, wie schon erwähnt, das Dibenzamid narkotisch wirkt, so stellte ich mir im Anschluß an diese Versuche auch noch die Aufgabe, einige nicht basische Diacylamide darzustellen, sowohl aus der rein aliphatischen Reihe als auch solche, die gleichzeitig aliphatische und aromatische Acylreste enthalten. Dabei wurden insbesondere solche Acyle ausgewählt, welche in Kombination mit anderen Gruppen zu stark pharmakodynamisch wirksamen Substanzen führen.

Daß die Aethylgruppe auf die Wirksamkeit der Schlafmittel oft einen großen Einfluß ausübt, darauf ist schon hingewiesen worden. Ich glaubte daher zu Verbindungen von pharmakologischem Interesse zu gelangen durch Acylierung von Diaethylacetamid, $(C_2H_5)_2 \cdot CH \cdot CO \cdot NH_2$. Mit Diaethylacetylchlorid erhielt ich daraus Tetraaethyldiacetamid $(C_2H_5)_2 \cdot CH \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot CH(C_2H_5)_2$, mit Diallylacetylchlorid Diallyldiaethyldiacetamid

$$(CH_2 : CH \cdot CH_2)_2 \cdot CH \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot CH(C_2H_5)_2.$$

Aus Valeramid erhielt ich durch Einwirkung von Bromisovalerylbromid Bromisovalerylvalerimid

$$(CH_3)_2 \cdot CH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot CHBr \cdot CH(CH_3)_2.$$

Bromvaleramid führte durch Einwirkung von Bromisovalerylbromid zu Bisbromvalerimid $[(CH_3)_2 \cdot CH \cdot CHBr \cdot CO]_2 : NH$.

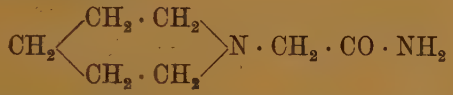
Diacylamide mit gleichzeitig aliphatischen und aromatischen Acylresten ergab die Acylierung von Benzamid mit Valerylchlorid zu Valerylbenzamid $C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CH(CH_3)_2$ und mit Bromisovalerylbromid zu Bromisovalerylbenzamid

$$C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot CHBr \cdot CH(CH_3)_2.$$

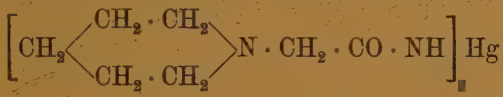
Die physiologische Untersuchung sämtlicher von mir hergestellter Verbindungen ist noch nicht beendet. Soweit abschließende Resultate vorliegen, sei das Ergebnis im Folgenden mitgeteilt.

Zu einer Prüfung auf ihre Wirksamkeit konnten jeweils nur immer die Verbindungen herangezogen werden, die sich in genügender Menge darstellen ließen, und von den Acylierungsprodukten, die sich nur durch die Isovaleryl- und die Bromisovalerylgruppe unterschieden, wurden zur Untersuchung die letzteren herausgegriffen, von denen man aus theoretischen Gründen erwarten durfte, daß ihre pharmakodynamische Wirkung die größere sei.

Piperidylglycylamid

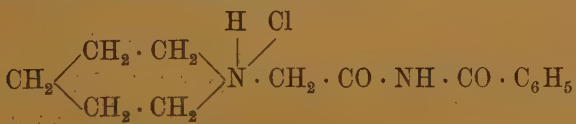


wirkt in geringem Maße hypnotisch und diuretisch. Das Quecksilbersalz



ließ bei seiner guten Löslichkeit an die Verwendung als internes Präparat denken. Hierzu erwies es sich jedoch als zu giftig. In der Augenheilkunde erscheint seine Verwendung dagegen nicht ausgeschlossen.

Salzsaures Piperidylglycylbenzamid



besitzt lokalanaesthetische Wirkung, allerdings nur in geringem Maße.

Diaethylglycylharnstoff $NH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot N(C_2H_5)_2$ wurde erst auf seine diuretische Wirkung hin untersucht. Das Resultat war negativ.

Bromisovalerylvalerimid

$(CH_3)_2CH \cdot CHBrCO \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CH(CH_3)_2$

und Bisbromisovalerylimid $[(CH_3)_2CH \cdot CHBr \cdot CO]_2NH$ sowie Tetraaethyldiacetamid $[(C_2H_5)_2 \cdot CH \cdot CO]_2NH$ zeigten in der Tat wenn auch nur schwache hypnotische Eigenschaften.

Bromvalerylbenzamid $C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot CHBr \cdot CH(CH_3)_2$ erwies sich unbrauchbar als Hypnotikum, dagegen wirkt es als Sedativum und ist möglicherweise bei Seekrankheit zu verwenden.

Chemischer Teil.

Zur Gewinnung von Diacylamiden sind sehr mannigfache Darstellungs- und Bildungsweisen gefunden worden.

Die erste Synthese des Diacetamids[1]) entdeckte Adolf Strecker bei seinen Untersuchungen „Über einige Verbindungen und Verwandlungen des Acetamids". Er erhielt es durch Erhitzen von salzsaurem Acetamid im Einschmelzrohr bei 180—200°. Allgemein sollen nach dieser Methode Diacylamide erhalten werden durch Erhitzen primärer Amide im trockenen Chlorwasserstoffstrom nach der Gleichung:

$$2\,R \cdot CO \cdot NH_2 + HCl = (R \cdot CO)_2 NH + NH_4Cl.$$

A. Gautier stellte fest, daß beim Zusammenbringen von Acetonitril und Essigsäure bei 200° Kontraktion eintritt und man beim fraktionierten Destillieren Diacetamid erhält.

Gleichzeitig arbeitete E. Linnemann[2]) über die Einwirkung organischer Säuren auf Nitrile der Fettsäuren. Er zeigte auch, daß Diacetamid beim Erhitzen mit Chlorzink in Acetonitril und Essigsäure zerfällt. Das Diacetamid erhielt er aus Acetamid und Essigsäureanhydrid durch sechsstündiges Erwärmen äquivalenter Mengen auf 250°.

Schon A. P. N. Franchimont[3]) hatte bei seiner Darstellung von Diacetamid die Methode von Linnemann insofern vereinfacht, als er sich nicht des Einschmelzrohres bediente, sondern ein Mol. Acetamid mit zwei Mol. Essigsäureanhydrid

[1]) A. chem. 103, 327.
[2]) C. 1870, 140.
[3]) Rec. trav. Chim. 1883, 344.

unter Zugabe von geschmolzenem Natriumacetat am Rückflußkühler erhitzte.

Später arbeitete W. Hentschel[1]) eine gute Darstellungsmethode des Diacetamids aus. Er stellte fest, daß man bei der Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf Acetamid am Rückflußkühler nach Franchimont das Natriumacetat entbehren kann, da das Essigsäureanhydrid schon bei Siedetemperatur auf Acetamid im gewünschten Sinne einwirke.

David M'Creath[2]) versuchte das diacylierte Urethan $(CH_3CO)_2N \cdot CO \cdot OC_2H_5$ durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf Urethan zu erhalten. Er gelangte jedoch nur zu dem monoacylierten Urethan.

E. A. Klobbie[3]) bemühte sich ebenfalls vergebens, in dem Methylurethan $CH_3 \cdot NH \cdot CO \cdot OC_2H_5$ das H-Atom der NH-Gruppe durch eine Acetylgruppe zu ersetzen, indem er mit überschüssigem Essigsäureanhydrid erhitzte, dagegen gelang ihm die Acylierung zu Methylacetylurethan nach Zugabe von etwas wasserfreiem Zinkchlorid.

A. P. N. Franchimont und J. V. Dubsky[4]) konnten eine Acetylierung des Acetondiaethylurethans $CO : [CH_2 \cdot NH \cdot COOC_2H_5]_2$, das sie aus salzsaurem Diaminoaceton mit Chlorkohlensäureaethylester erhielten, auch nur bei Gegenwart von Zinkchlorid erreichen und gelangten auf diesem Wege zum Acetondiacetyldiaethylurethan

$$CO : \left[CH_2 \cdot N \begin{matrix} CO \cdot CH_3 \\ CO \cdot OC_2H_5 \end{matrix} \right]_2.$$

Aug. Kekulé erwähnte schon vor den Arbeiten von A. Gautier und E. Linnemann in seinem Lehrbuch der organischen Chemie zwei neue Synthesen des Diacetamids und gab damit zwei neue Methoden zur Darstellung von Diacylamiden an: 1. durch Einwirkung von Acetylchlorid auf Acet-

[1]) B. 23, 2394.
[2]) B. 8, 1182.
[3]) Rec. trav. Chim. 1890, 142.
[4]) Rec. trav. Chim. 1911 (30), 179.

amid und 2. durch Erhitzen von Acetonitril mit Essigsäureanhydrid im zugeschmolzenen Rohr auf 200°.

Eine Verbesserung der Methode, durch Einwirkung von Säurechloriden auf Säureamide zu Diacylamiden zu gelangen, wurde erreicht durch die Anwendung von Pyridin als Katalysator. So geben v. Pechmann und Vanino[1]) eine bequeme Darstellungsweise von Benzolurethan an durch Erhitzen von Benzoylchlorid und Urethan bei Gegenwart von Pyridin:

$$NH_2 \cdot CO \cdot OC_2H_5 + Cl \cdot CO \cdot C_6H_5 =$$
$$C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot OC_2H_5 + HCl.$$

Ebenfalls nach diesem Verfahren ist die Darstellung von Mononitrobenzoylurethan aus p-Nitrobenzoylchlorid und Urethan in Pyridin gelungen und seitens der Farbenfabrik vormals Fr. Bayer & Co.[2]) zum Patent angemeldet worden.

A. W. Titherley[3]) erhielt Dibenzamid in fast quantitativer Ausbeute durch Einwirkung von Benzoylchlorid auf Benzamid auch in Pyridinlösung, er weist aber darauf hin, daß man bei Gegenwart von Pyridin oft zu unerwarteten Acylierungsprodukten gelangt, indem sich z. B. aus Acetamid und Benzoylchlorid kein Acetylbenzamid, sondern auffallenderweise Dibenzamid und Tribenzamid neben Benzoesäure, Benzoesäureanhydrid und Benzonitril bildet.

Diacetamid wurde von Titherley[4]) hergestellt durch Acylierung von Acetamid mit Acetylchlorid in Benzollösung.

A. W. Hofmann[5]) studierte das Verhalten des Harnstoffs gegen Essigsäureanhydrid und erhielt dabei ein Gemenge von Acetamid und Diacetamid. Beim erschöpfenden Acetylieren des Methylacetylharnstoffs entstand Methyldiacetamid und Diacetamid neben Kohlensäure und Essigsäure im Sinne folgender Gleichung:

$$CH_3 \cdot NH \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot CH_3 + 2(CH_3 \cdot CO)_2O =$$
$$CH_3 \cdot N:(CO\,CH_3)_2 + NH:(CO\,CH_3)_2 + CO_2 + CH_3 \cdot COOH.$$

---

[1]) B. 28, 2383.
[2]) A. 3922.
[3]) C. 1905, I, 511.
[4]) C. 1901, 678.
[5]) B. 14, 2733.

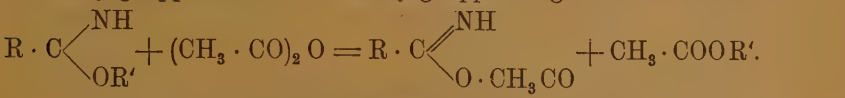
Auf unerwartete Weise gelangten R. Otto und J. Tröger[1]) aus einem Säurenitril und einem Säurechlorid bei Gegenwart von Aluminiumchlorid zu einem Diacylamid. Aus dem Einwirkungsprodukt von Aluminiumchlorid auf Propionitril und Propionylchlorid erhielten sie auf Zugabe von Wasser einen in seidenglänzenden Nadeln kristallisierenden Körper, den sie als das Amid der Propionylpropionsäure ansahen, welches aus dem primär gebildeten Propionylpropionitril hätte entstehen können und demgemäß folgende Struktur hätte: $CH_3 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH \cdot CH_3 \cdot CO \cdot NH_2$. Da unter gleichen Bedingungen Acetylchlorid zu derselben Verbindung führte, hegten sie Zweifel, ob wirklich Propionylpropionsäureamid vorliegen könne und schließlich kamen sie zu der Erkenntnis, daß sie das elementar gleich zusammengesetzte Dipropionamid $[CH_3 \cdot CH_2 \cdot CO]_2 NH$ in Händen hätten. Ihre Verbindung erwies sich in der Tat identisch mit dem nach der Methode von Strecker und Kekulé-Gautier-Linnemann gewonnenen Dipropionamid. Zur Erklärung für die Bildungsweise dieses sekundären Säureamids aus einem Säurenitril und einem Säurechlorid bei Gegenwart von Aluminiumchlorid wurde angenommen, daß natürlich erst durch den Einfluß des Wassers die Bedingungen dazu geboten wurden, indem sich zunächst aus unverändertem Nitril das entsprechende Amid bilde, welches dann durch die gleichzeitig vorhandene Salzsäure nach Strecker in das sekundäre Amid übergehe. Nach dieser Auffassung ist auch ohne weiteres die Bildung des Dipropionamids mit Acetylchlorid unter sonst gleichen Bedingungen verständlich, da ja vorausgesetzt wird, dass das Chlorid nicht unmittelbar in die Reaktion eingreife. Es wäre nun anzunehmen, daß sich nach dieser Überlegung auch aus Propionitril allein mit Aluminiumchlorid Dipropionamid bilden sollte. Dies war jedoch auffallenderweise nicht der Fall.

Da die Ausbeuten bei diesem Verfahren sehr gering sind, ist damit keine neue Darstellungs- aber eine interessante Bildungsweise sekundärer Säureamide geboten.

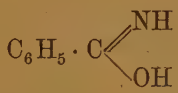
---

[1]) B. 23, 759.

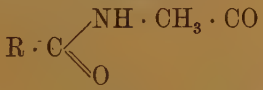
A. Pinner[1]) gelangte zu gemischten Diacylamiden durch die Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf verschiedene Imidoäther. Dabei soll die Reaktion in dem Sinne verlaufen, daß die Alkylgruppe durch die Acetylgruppe ausgetauscht wird:



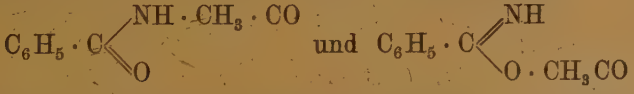
Die von ihm im Sinne obiger Gleichung erhaltenen Substanzen bezeichnete er als Imidoacetate. Dieselben Verbindungen entstanden auch bei der Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf die Amidine. Pinner hatte beobachtet, daß aus Propionamidin und Essigsäureanhydrid als Hauptprodukt Propioacetamid $CH_3 \cdot CH_2 \cdot CONH \cdot CO \cdot CH_3$ sich bildete, ohne diesem Umstand weitere Beachtung zu schenken, aber nachdem Tafel und Enoch[2]) gezeigt hatten, daß Benzamid auch in seiner tautomeren Form



zu reagieren vermag, entstanden in ihm Zweifel, ob die Imidoacetate wirklich die ihnen zugeschriebene Konstitution besitzen und nicht vielmehr die Konstitution



d. h. ob sie gemischte Säureamide vom Typus $R \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot R'$ sind. Durch Erhitzen von Benzamid mit Essigsäureanhydrid erhielt er Acetylbenzamid, das sich in jeder Beziehung als vollkommen identisch mit dem Benzimidoacetat erwies. Hieraus schloß er, daß es nicht zwei isomere Verbindungen



gäbe, sondern daß wahrscheinlich die eine sofort bei ihrer Entstehung in die andere übergehe. Demnach lassen sich die

[1]) B. 25, 1434.
[2]) B. 23, 103.

Imidoacetate auch als sekundäre Säureamide auffassen, und es ist damit ein neuer Weg gewiesen, zu Diacylamiden zu gelangen.

A. W. Titherley[1]) stellte Diacylamide aus den Natriumverbindungen der Säureamide her. Natriumbenzamid bildet in Benzollösung mit Säurechloriden sekundäre Amide der Zusammensetzung:

$$C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot R.$$

Dibenzamid erhielt er auch aus Natriumbenzamid und Benzoesäureaethylester im Sinne der umkehrbaren Gleichung:

$$C_6H_5 \cdot CO \cdot NHNa + C_6H_5 \cdot COOC_2H_5 \rightleftarrows (C_6H_5CO)_2NNa + C_2H_5OH.$$

Allgemein können Diacylamide nach einer Angabe von O. Mumm[2]) aus Säureimidchloriden hergestellt werden. Das Säureimidchlorid wird mit der wässrigen Lösung des Natriumsalzes der Säure, deren Rest eingeführt werden soll, geschüttelt. Es tritt dann eine Reaktion nach folgender Gleichung ein:

$$\begin{array}{l} R \cdot C \cdot Cl \\ \quad \| \\ R_1 \cdot N \end{array} + NaOOC \cdot R_2 = \begin{array}{l} R \cdot C \cdot OOC \cdot R_2 \\ \quad \| \\ R_1 \cdot N \end{array} + NaCl.$$

$$\begin{array}{l} R \cdot C \cdot OOC \cdot R_2 \\ \quad \| \\ R_1 \cdot N \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} R \cdot C = O \\ \quad | \\ R_1 \cdot N \cdot COR_2 \end{array}$$

umgelagert.

Percy Kay[3]) studierte die Einwirkung von Säureanhydriden auf Senföle und es gelang ihm, aus Phenylsenföl Essigsäureanhydrid zu Phenyldiacetamid zu gelangen:

$$C_6H_5N \cdot CS + (CH_3 \cdot CO)_2 : O = C_6H_5 \cdot N(CH_3 \cdot CO)_2 + COS.$$

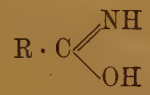
Auf ähnliche Weise gelangte A. Wurtz[4]) durch Erhitzen von Isocyansäureestern mit Säureanhydriden zu alkylierten Diacylamiden:

$$C_2H_5 \cdot N \cdot CO + (CH_3 \cdot CO)_2 : O = C_2H_5N(CH_3 \cdot CO)_2 + CO_2.$$

---

[1]) Journ. chem. Soc. 1901, 391.
[2]) B. 43, 887; 48, 379.
[3]) B. 1, 169.
[4]) J. 1854, 566.

Den Säureamiden wird im allgemeinen die Struktur vom Typus $R \cdot CO \cdot NH_2$ zugeschrieben, doch hat es nicht an Versuchen gefehlt, es wahrscheinlich erscheinen zu lassen, daß gewissen Derivaten der Säureamide die tautomere Imidohydroxylformel

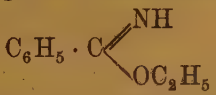


zu Grunde liegt. A. W. Titherley[1]) spricht die Ansicht aus, daß sich in der aromatischen Reihe die Natriumverbindungen der Säureamide von den beiden folgenden, strukturell möglichen Formen ableiten: $R \cdot CO \cdot NHNa$ und $R \cdot C(:NH)(ONa)$. Für Benzamidnatrium in alkoholischer Lösung nimmt er z. B. das Bestehen des folgenden Gleichgewichts an:

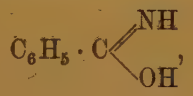
Er erhielt nämlich aus diesen Natriumverbindungen eine Reihe von Silberderivaten sowohl in einer weißen als auch in einer orangegefärbten Form, die leicht ineinander übergehen und denen er die folgende Konstitution zuschreibt:

$$R \cdot CO \cdot NHAg \text{ und } R \cdot C(:NH)OAg.$$

J. Tafel und Enoch[2]) gelang es bei ihren Versuchen über Alkylierung der Säureamide aus dem Silberbenzamid mit Jodaethyl eine Verbindung der Konstitution



zu erhalten, nämlich den von Pinner aus Benzonitril und alkoholischer Salzsäure gewonnenen Benzimidoaethyläther. Ihre Bemühungen, durch Zersetzung des Silbersalzes zu einer Verbindung der Struktur



---

[1]) Journ. chem. Soc. 1901, 407.

[2]) B. 23, 103 u. 1550.

also dem Isomeren des Benzamids zu gelangen, blieben jedoch erfolglos. Bei späteren Versuchen stellten sie noch fest, daß die Silbersalze der aliphatischen Säureamide, soweit dieselben in einer beständigen Form zu erhalten waren, sich nicht in entsprechender Weise aethylieren lassen.

Die Frage, ob die Acylderivate der Säureamide in den beiden strukturell möglichen Isomeren $R \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot R_1$ und $R \cdot C : (NH)O \cdot COR_1$ beständig sind, ist neuerdings in einer Arbeit von Otto Mumm[1]) einer wiederholten Prüfung unterworfen worden. Für seine Versuche bediente er sich einer neuen, von ihm gefundenen Methode zur Darstellung von Diacylamiden aus Säureimidchloriden und dem Natriumsalz der einzuführenden Säure, auf die schon weiter oben hingewiesen wurde. Dieses Verfahren führte jedoch nur immer zu einem Produkt und zwar zu der bekannten N-Acylverbindung. Auch auf andere Weise gelang es ihm nicht, die O-Acylverbindung zu erhalten. Einen Aufschluß über die Konstitution der Diacylamide bot dem Verfasser in einigen Fällen ihr Zerfall bei gewöhnlicher oder erhöhter Temperatur. So liefert Dibenzoyloxanilid, das aus Benzanilid-imidchlorid mit Natriumoxalat erhalten wurde, beim Erhitzen über seinen Schmelzpunkt unter Abspaltung je eines Moleküls Kohlenoxyd und Kohlendioxyd Benzoyl-diphenyl-benzamidin:

$$\begin{matrix} CO \cdot O \cdot C(C_6H_5) : N \cdot C_6H_5 \\ | \\ CO \cdot O \cdot C(C_6H_5) : N \cdot C_6H_5 \end{matrix} =$$

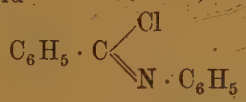
$$\begin{matrix} C_6H_5 \cdot C : N \cdot C_6H_5 \\ | \\ C_6H_5 \cdot CO \cdot N \cdot C_6H_5 \end{matrix} + CO + CO_2$$

ein Vorgang, der sich dadurch erklären läßt, wenn man annimmt, daß die Verbindung wenigstens halbseitig O-acyliert ist. Mumm spricht schließlich die Ansicht aus, daß die große Neigung der am Sauerstoff acylierten Säureamide zu intramolekularer Umlagerung durch das Vorhandensein von Partial-

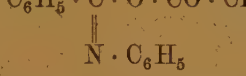
[1]) B. 48, 379.

valenzen an dem wandernden C-Atom und dem in Betracht kommenden N-Atom bedingt sei, und daß ein Gleichgewicht zwischen N-Acyl- und O-Acyl-Verbindung denkbar sei, vielleicht aber statt einer einfachen Mischung der beiden Komponenten ein einheitlicher Stoff vorliege, der infolge mehr oder minder starker Beteiligung seiner Partialvalenzen bald der einen, bald der anderen Verbindung näher stehe.

Es sei nicht unerwähnt, daß Kodama[1]) beim Behandeln von Benzimidochlorid



mit Silberacetat ein dickes, gelbes, unbeständiges Öl erhielt, dem er folgende Formel zuschreibt:

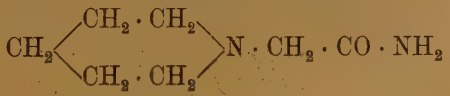


Es wäre somit in diesem Falle doch gelungen, ein O-acyliertes Säureamid zu isolieren.

Spezieller Teil.

Bei der Anwendung der aufgezählten Methoden zur Darstellung von Diacylamiden zeigen sich oft Schwierigkeiten, die erkennen lassen, daß es sich nicht um allgemein ausführbare Darstellungsweisen handelt, sondern daß man von Fall zu Fall auszuprobieren hat, ob die eine oder die andere Methode mit Erfolg ausführbar ist.

Zu einer Reihe von Versuchen über Acylierung bediente ich mich einiger Säureamide, die ich aus Monochloracetamid mit verschiedenen Basen gewann. So läßt sich Monochloracetamid mit Piperidin zu Piperidylglycylamid



[1]) Kuhara C. 1911, 1514.

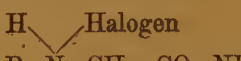
umsetzen, mit Diaethylamin zu Diaethylglycylamid

$$(C_2H_5)_2N \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH_2$$

und mit Dimethylamin zu Dimethylglycylamid

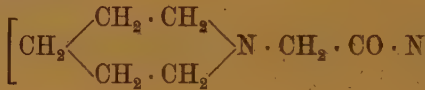
$$(CH_3)_2N \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH_2.$$

Mit Monoaethylamin die entsprechende Verbindung zu erhalten, ist mir nicht gelungen. Mit Halogenwasserstoffsäure bilden diese Amide Salze vom Typus



Am leichtesten erhält man diese Salze vom Piperidylglycylamid, schwerer vom Diaethyl- und am schwersten vom Dimethylglycylamid. Dasselbe gilt auch von den entsprechenden Metallsalzen.

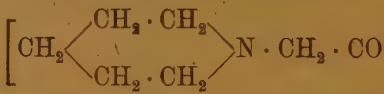
Piperidyl- und Diaethylglycylamid geben mit einer ammoniakalischen Kupferoxydlösung schön kristallisierte Kupfersalze von den Formeln:



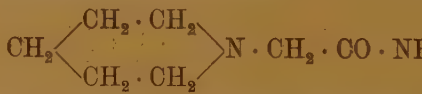
und

$$\left[(C_2H_5)_2N \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH\right]_2 Cu \cdot 6\,H_2O.$$

Ein Quecksilbersalz erhält man aus einer alkoholischen Lösung von Piperidylglycylamid durch Erhitzen mit Quecksilberoxyd. Das Salz hat die Zusammensetzung:



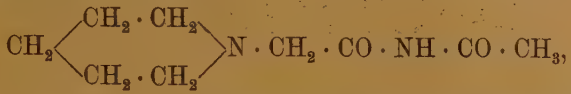
Mit Formaldehyd kondenziert sich Piperidylglycylamid zu N-Methylolpiperidylglycylamid



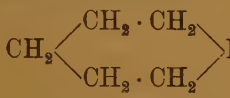
Meine Versuche, Piperidylglycylamid mit Säureanhydriden und Säurechloriden zu acylieren, glückten manchmal schon gleich beim ersten Versuch. Oft stieß ich aber auf unerwartete Schwierigkeiten, die dann dazu führten, andere Methoden in

Anwendung zu bringen, um so schließlich doch noch zu dem gewünschten Ziele zu gelangen.

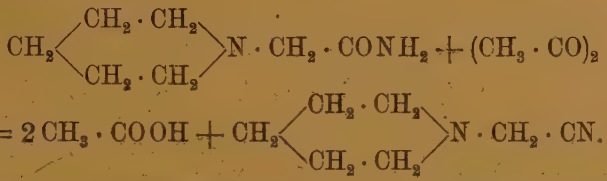
Beim Erhitzen von Piperidylglycylamid mit Essigsäureanhydrid tritt die erwartete Acetylierung ein, und man erhält Acetylpiperidylglycylamid,



ein Oel, welches mit Pikrinsäure ein schön kristallisierendes Salz gibt. Als Nebenprodukt erhält man ungefähr in gleicher Ausbeute das Piperidoacetonitril



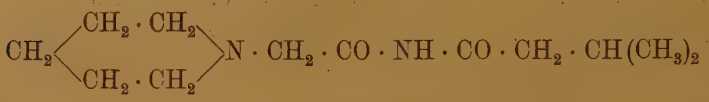
welches wahrscheinlich aus dem Amid durch den wasserentziehenden Einfluß des Anhydrids im Sinne folgender Gleichung entstanden ist:



Dieses Nitril läßt sich als bromwasserstoffsaures Salz isolieren und identifizieren.

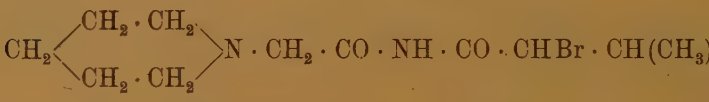
Während also die Acylierung mit Essigsäureanhydrid, wie beschrieben, ohne weiteres gelang, blieben meine Versuche mit Valeriansäureanhydrid und Bromvaleriansäureanhydrid in allen Fällen resultatlos. — Das zu diesen Versuchen erforderliche Bromvaleriansäureanhydrid stellte ich mir nach einer neuen Methode her durch Erhitzen von Bromvaleriansäure mit Acetylchlorid. Das sich dabei bildende gemischte Säureanhydrid zerfällt beim Destillieren in Essigsäureanhydrid und Bromvaleriansäureanhydrid, die einen verschiedenen Siedepunkt haben und daher leicht zu trennen sind. — Ich versuchte nun, nach einer anderen Methode i-Valeryl $(CH_3)_2 \cdot CH \cdot CH_2 \cdot CO$ in die Amidogruppe einzuführen.

Piperidylglycylamid wurde in Pyridin gelöst und mit i-Valerylchlorid versetzt. Unter der Kontaktwirkung des Pyridins entsteht in diesem Falle mit ziemlich guter Ausbeute das gesuchte i-Valerylpiperidylglycylamid,



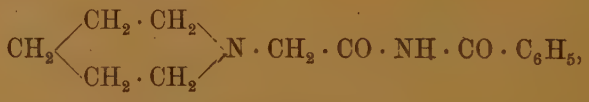
als braunes Oel, das sich leicht in das gut kristallisierende salzsaure Salz überführen läßt.

Auch mit Brom i-Valerylbromid geht die Reaktion bei Gegenwart von Pyridin glatt von statten und man erhält das entsprechende Brom i-Valerylpiperidylglycylamid



auch als Oel, welches mit Bromwasserstoff das entsprechende kristallisierende Salz bildet.

Beim Erhitzen des Piperidylglycylamids mit Benzoesäureanhydrid tritt die erwartete Benzoylierung ein und man erhält Piperidylglycylbenzamid



welches mit Chlorwasserstoffsäure das entsprechende salzsaure Salz bildet.

Die nämliche Verbindung erhielt ich auch noch auf einem anderen Wege, ausgehend vom Benzamid. Durch Einwirkung von Chloressigsäureanhydrid auf Benzamid erhielt ich Chloracetylbenzamid $C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot Cl$, eine bisher noch unbekannte Verbindung, die sich mit Piperidin in das schon genannte Piperidylglycylbenzamid überführen läßt. Mit Diaethylamin ließ sich wider Erwarten das entsprechende Diaethylglycylbenzamid nicht gewinnen.

Durch Einwirkung von Benzoylchlorid auf Piperidylglycylamid sollte sich ebenfalls Piperidylglycylbenzamid bilden. Meine Bemühungen in dieser Richtung blieben jedoch erfolglos.

Auch p-Nitrobenzoësäureanhydrid, welches ich mir darstellte, indem ich Nitrobenzoylchlorid in Aceton gelöst mit einer wässerigen Pyridinlösung mischte, ging mit dem Amid keine Verbindung ein.

Es ist also aus diesen Beispielen ersichtlich, daß die verschiedenen Acylierungsmethoden auf keine allgemeine Anwendbarkeit Anspruch machen können.

Diaethylglycylamid und Dimethylglycylamid ließen sich überhaupt nicht acylieren. In Anwendung kamen Benzoesäureanhydrid, Benzoylchlorid, p-Nitrobenzoësäureanhydrid und p-Dimethylamidobenzoësäureanhydrid.

Durch Acylierung von Piperidylglycylamid war es mir somit auf einem Umwege gelungen, in wirksame Säureamide die basische Piperidylglycylgruppe einzuführen, in der Absicht, die Löslichkeitsverhältnisse womöglich günstig zu beeinflussen. Zu dem gleichen Zwecke versuchte ich das Benzamid durch Ersatz eines H-Atoms der NH_2-Gruppe durch Carboxypiperidoaethyl in eine lösliche Benzamidverbindung überzuführen. Dies erreichte ich durch Einwirkung von Benzoylisocyanat auf Piperidoaethanol. Es tritt dabei Addition zum Benzamido-N-Kohlensäurepiperidoaethylester nach folgender Gleichung ein:

$$C_6H_5 \cdot CO \cdot N \cdot CO + OH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N\begin{<}{CH_2 \cdot CH_2}{CH_2 \cdot CH_2}>CH_2 =$$

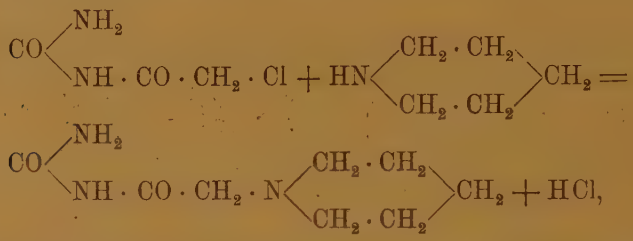
$$C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot COO \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N\begin{<}{CH_2 \cdot CH_2}{CH_2 \cdot CH_2}>CH_2.$$

Man erhält ein Oel, dessen jodwasserstoffsaures Salz in goldgelben Nadeln kristallisiert.

Auf die Bedeutung der Harnstoffderivate unter den Schlafmitteln wurde bereits hingewiesen. Es erschien möglich, daß

die Einführung der basischen Piperidyl- oder Diaethylamingruppe auf die Wirkung solcher Verbindungen irgend einen Einfluß ausübe. Bei einigen meiner Versuche in dieser Richtung ging ich vom Chloracetylharnstoff aus.

Chloracetylharnstoff läßt sich mit Piperidin leicht zu Piperidylglycylharnstoff umsetzen,

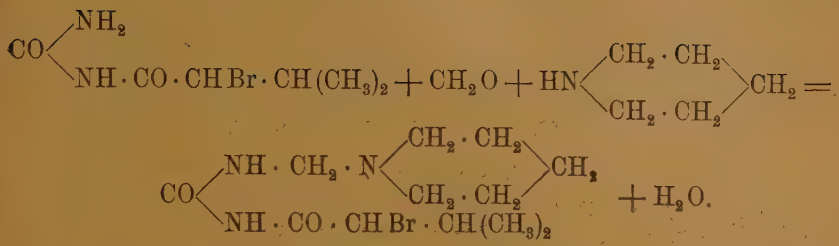


welcher ein chlorwasserstoffsaures und ein jodwasserstoffsaures Salz bildet. Mit Diaethylamin bekommt man in analoger Weise Diaethylglycylharnstoff

und mit Salzsäure daraus das chlorwasserstoffsaure Salz.

Es schien nicht unmöglich, daß in diesen Harnstoffderivaten durch die Einführung einer stark basischen Gruppe, wie Piperidylglycyl, die noch freie NH_2-Gruppe einer Acylierung zugänglich wäre. Zahlreiche Versuche in dieser Richtung führten jedoch zu keinem Ergebnis. Piperidylglycylharnstoff wurde zum Teil direkt, zum Teil in Benzol oder Toluollösung mit Valeriansäureanhydrid, Brom-i-Valerylbromid, Benzoësäureanhydrid und Benzoylchlorid erhitzt.

Nach einer Angabe von Herrn Prof. Einhorn gelang es mir jedoch, auf einem anderen Wege zu einem Harnstoffderivat zu gelangen, das einerseits die basische Piperidylgruppe, anderseits einen Acylrest enthält. Durch Kondensation von Brom-i-Valerianylharnstoff mit Formaldehyd und Piperidin erhielt ich nämlich Bromvalerylpiperidylmethylharnstoff nach folgender Gleichung:



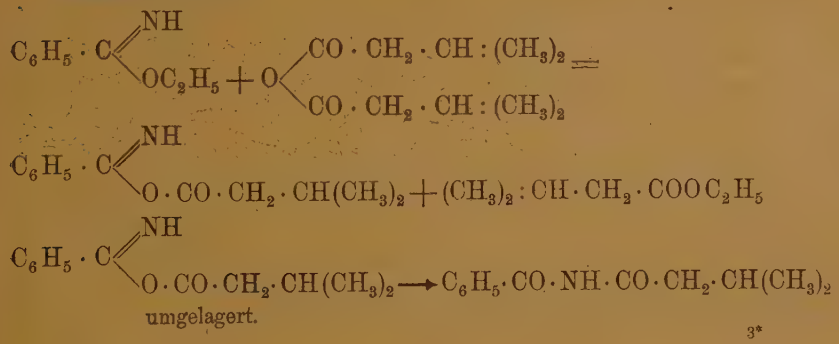
Das gewonnene Produkt stellt ein zähes Oel dar, das leicht in das salzsaure und das bromwasserstoffsaure Salz überführbar ist.

Außer den erwähnten löslichen Diacylamiden mit einer basischen Gruppe stellte ich noch eine Reihe anderer her, nicht basischer Natur, die unlöslich sind. Dabei ging ich vom Benzamid aus, auf das ich verschiedene Säureanhydride oder Säurechloride einwirken ließ, um so zu Diacylamiden zu gelangen.

Mit Chloressigsäureanhydrid erhielt ich, wie schon erwähnt, Chloracetylbenzamid, $C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot Cl$.

Durch Einwirkung von Valeriansäureanhydrid und Bromvaleriansäureanhydrid ließ sich jedoch Benzamid nicht acylieren, auch nicht bei Gegenwart von Katalysatoren, wie Zinkchlorid und Eisenchlorid.

Ich schlug nun einen anderen Weg ein, um nach der bereits erwähnten Angabe von Pinner möglicherweise aus dem Benziminoaethyläther mit Valeriansäureanhydrid die gesuchte Verbindung zu erhalten, unter der Annahme, daß sich das primär gebildete Imidoacetat in das entsprechende sekundäre Säureamid umlagere. Diesen Vorgang soll die folgende Gleichung veranschaulichen:



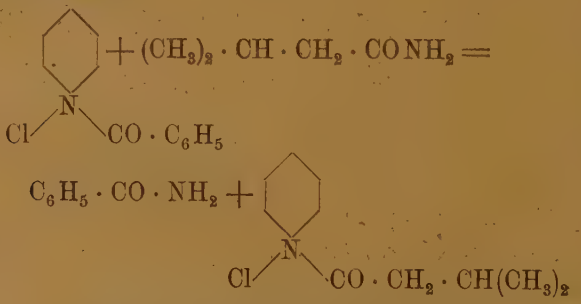
Auch diese Methode verlief resultatlos, und erst der folgende Weg führte zum Ziel.

Benzamid wird in Pyridin gelöst und mit i-Valerylchlorid versetzt. Nach kurzem Erwärmen gießt man das Reaktionsprodukt auf Salzsäure, worauf sich beim Abkühlen ein weißer Körper abscheidet, der sich als das gesuchte i-Valerylbenzamid $C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CH(CH_3)_2$ erweist. Die Reaktion gelingt auch mit Brom-i-Valerylbromid und führt in diesem Fall zu Brom-i-Valerylbenzamid $C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot CHBr \cdot CH(CH_3)_2$.

Im Anschluß an diese Versuche trachtete ich darnach, auf umgekehrtem Wege, ausgehend vom Valeramid durch Benzoylierung desselben auch zu Valerylbenzamid zu gelangen.

Da mit Benzoësäureanhydrid keine Benzoylierung des Valeramids zu erreichen war, ließ ich Benzoylchlorid bei Gegenwart von Pyridin auf Valeramid einwirken und erhielt aus dem Reaktionsprodukt weiße, verfilzte Nädelchen, die sich auffallenderweise nicht als das erwartete Valerylbenzamid, sondern als Dibenzamid erwiesen.

Diese Bildungsweise des Dibenzamids läßt sich folgendermaßen erklären: Unter dem Einfluß des Pyridins verdrängt der Benzoyl- den Valeryl-rest. Auf diese Weise entsteht Benzamid und dieses wird nun von noch unverändertem Benzoylchlorid zu Dibenzamid benzoyliert. Das primär entstandene Benzoylpyridinchlorid würde demnach im Sinne folgender Gleichung reagieren:

I. 

II. $C_6H_5 \cdot CO \cdot NH_2 + C_6H_5 \cdot CO \cdot Cl =$
$C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot C_6H_5 + HCl.$

Einen ähnlichen Fall erwähnt Polzenius.[1]) Er erhielt beim Erhitzen der Fettsäuren oder deren Anhydride mit Benzoylchlorid im Paraffinbade die Chloride der Fettsäuren. Aus Essigsäure und Benzoylchlorid z. B. Acetylchlorid und Benzoësäure:

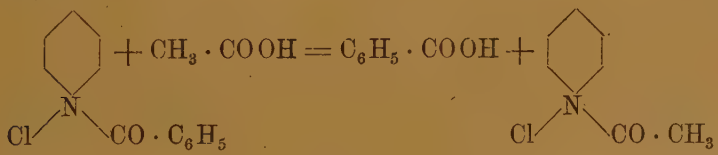
$$CH_3 \cdot COOH + C_6H_5 \cdot COCl = CH_3 \cdot CO \cdot Cl + C_6H_5 \cdot COOH.$$

Es sei ferner auf eine von Amé Pictet[2]) beobachtete Reaktion verwiesen zwischen Säurederivaten primärer und sekundärer Amine der aromatischen und aliphatischen Reihe und organischen Säurechloriden. Wenn man nämlich bei einer Temperatur von 140—150° die Acylverbindung eines Amins mit dem Chlorid einer C-reicheren Säure behandelt, so verdrängt nach Pictet das C-reichere Radikal stets das C-ärmere. Aus Acetanilid und Benzoylchlorid bildet sich z. B. Acetylchlorid und Benzanilid:

$$C_6H_5NH \cdot CO \cdot CH_3 + C_6H_5 \cdot CO \cdot Cl =$$
$$C_6H_5 \cdot NH \cdot CO \cdot C_6H_5 + CH_3 \cdot CO \cdot Cl.$$

Während sich jedoch dieser Prozeß in den erwähnten Beispielen bei erhöhter Temperatur abspielt, vollzieht er sich in Pyridinlösung schon in der Kälte. Darauf machten zuerst Einhorn und Hollandt[3]) aufmerksam in ihrer Arbeit „Über Acylierung der Alkohole und Phenole in Pyridinlösung".

Sie erhielten aus Benzoylchlorid und Essigsäure bei Gegenwart von Pyridin schon in der Kälte quantitativ Benzoësäure und Acetylchlorid. Das zunächst entstehende Benzoylpyridinchlorid setzt sich nach folgender Gleichung mit der Essigsäure um:



[1]) Chem. Ztg. 20, 46.
[2]) B. 23, 3011.
[3]) A. 301, 99.

Auf einen ähnlichen Fall wurde auch schon weiter oben auf Seite 23 hingewiesen, daß nämlich nach einer Beobachtung von Titherley das Reaktionsprodukt von Acetamid und Benzoylchlorid in Pyridin Dibenzamid enthielt. Auch hier hat offenbar durch die Kontaktwirkung des Pyridins ein teilweiser Austausch von Acetyl und Benzoyl stattgefunden.

Valeramid wurde nun noch auf sein Verhalten einigen anderen Säurechloriden gegenüber geprüft. Isovalerylchlorid reagiert mit dem in Pyridin gelösten Valeramid unter Bildung von Diisovaleramid $[(CH_3)_2 \cdot CH \cdot CH_2 \cdot CO]_2 NH$. Es bietet dies eine neue Darstellungsweise dieses Körpers, der von Tarbouriech[1]) durch Erhitzen von Valeriansäure mit Valeriansäurenitril oder Valeramid mit i-Valerylchlorid im Einschmelzrohr gewonnen wurde.

Brom-i-Valerylbromid bildet mit Valeramid, auch unter der Kontaktwirkung des Pyridins, Brom-i-Valerylvaleramid,

$$(CH_3)_2 \cdot CH \cdot CHBr \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CH(CH_3)_2.$$

Mit besserer Ausbeute erhielt ich diese Verbindung auch im Einschmelzrohr durch direkte Einwirkung von Br-i-Valerylbromid auf Valeramid.

Ein Versuch, Valeramid mit Bromdiaethylessigsäurechlorid in Pyridinlösung umzusetzen, blieb erfolglos.

Dibromid-i-Valerylamid $[(CH_3)_2 CH \cdot CHBr \cdot CO]_2 NH$ erhielt ich aus Brom-i-Valerylbromid und Brom-i-Valeramid sowohl im Einschmelzrohr als auch in Pyridinlösung.

Bromdiaethylessigsäurechlorid zeigte sich auch Brom-i-Valeramid gegenüber als indifferent. Die beiden Komponenten wurden bei Gegenwart von Pyridin erwärmt, aber aus dem Reaktionsprodukt ließ sich nur unverändertes Amid isolieren.

Im Anschluß an diese Versuche studierte ich noch die Einwirkung einiger Säurechloride auf Diaethylessigsäureamid. Mit Diaethylessigsäurechlorid erhielt ich daraus, auch in Pyridin, Tetraaethyldiacetamid,

$$(C_2H_5)_2 CH\,CO \cdot NH \cdot CO\,CH(C_2H_5)_2.$$

[1]) C. r. 137, 130.

Diallylessigsäurechlorid führte in analoger Weise zu Diallyldiaethyldiacetamid,

$$(CH_2 : CH \cdot CH_2)_2 \cdot CH \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot CH(C_2H_5)_2.$$

Von den hypnotisch wirksamen Säureamiden wurde das Bromdiaethylessigsäureamid, das Neuronal, bereits erwähnt. Verbindungen, die durch Acylierung daraus entstehen, mußten von Interesse sein. Ich untersuchte daher das Verhalten des Neuronals bei der Einwirkung von verschiedenen Säurehalogeniden. In Anwendung kamen Bromdiaethylessigsäurechlorid, Valerylchlorid und Brom-i-Valerylbromid. Es konnte jedoch in keinem Falle eine Acylierung erreicht werden, weder in Pyridin- und Benzollösung noch bei direkter Einwirkung des Chlorids auf das Amid. Fast immer ließ sich unverändertes Neuronal zurückgewinnen. Bei längerer Einwirkungsdauer tritt vermutlich Zersetzung ein, denn beim Gießen des Reaktionsgemisches auf Salzsäure erhält man eine klare Lösung.

Schließlich ließ ich meinen Untersuchungen über Diacylamide noch einige Versuche folgen, um möglicherweise zu einem Triacylamid zu gelangen.

Triacetamid $(CH_3 \cdot CO)_3N$ wurde von Wichelhaus[1]) durch Erhitzen von Acetonitril mit Essigsäureanhydrid gewonnen.

Curtius[2]) gibt eine Methode zur Darstellung von Tribenzamid durch Einwirkung von Benzoylchlorid auf Benzamidnatrium.

M. Jaffé[3]) beobachtete, daß sich Tribenzamid neben Benzamid bei längerem Stehen von Benzoylchlorid mit Ammoniumkarbonat bildet.

Nach Ellinger[4]) entsteht Tribenzamid bei der Benzoylierung des Harns.

Eine Verbindung, die ebenfalls ein tertiär acyliertes Stickstoffatom enthält, erhielten Diels und Gollmann,[5]) indem sie Cyanamid nach der Schotten-Baumann'schen Methode mit Chlorkohlensäureester schüttelten. Dabei bilden sich zunächst

[1]) B. 3, 847.
[2]) B. 23, 3041.
[3]) B. 25, 3121.
[4]) C. 1909, 1675.
[5]) B. 44, 3158.

die zweifach substituierten Carboxalkylderivate des Cyanamids, die unter dem Einfluß starker Säuren Wasser anlagern und nach folgender Gleichung in dicarboxalkylierte Harnstoffe übergehen:

$$NC \cdot N\begin{matrix}COOR\\COOR\end{matrix} + H_2O = NH_2 \cdot CO \cdot N\begin{matrix}COOR\\COOR\end{matrix}$$

Ein Triacylamid, nämlich das Acetylphtalimid, erhielt auch Aschan[1]) durch Kochen von Phtalimid mit überschüssigem Essigsäureanhydrid. Benzoylphtalimid beschreibt Titherley.[2]) Er stellte es dar durch Einwirkung von Benzoylchlorid auf Phtalimid in Pyridinlösung.

Bei meinen Versuchen ging ich vom Diisovaleramid aus, das ich unter der Kontaktwirkung des Pyridins mit i-Valerylchlorid behandelte. Die erwartete Bildung von Triisovaleramid trat jedoch nicht ein. Auch mit Chlorkohlensäureaethylester ließ sich keine weitere Acylierung des Diisovaleramids erreichen, das in allen Fällen unverändert aus der Reaktionsmasse zurückgewonnen wurde.

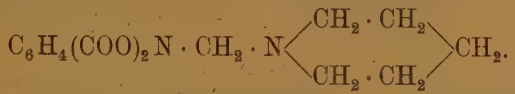
Nach dem Mißlingen dieser Acylierungsversuche trachtete ich darnach, vielleicht durch Einwirkung von Monochloracetamid zu einem Derivat des Diisovaleramids zu gelangen unter Austausch des N-Wasserstoffatoms gegen die Gruppe $CH_2 \cdot CO \cdot NH_2$. Mehrere Versuche in Pyridin und Benzol unter Zugabe von etwas Kreide zur Bindung entstehender Salzsäure blieben jedoch auch in diesem Falle ergebnislos.

Es schien nun geboten, bei der geringen Neigung des Diisovaleramids, sein am Stickstoff gebundenes Wasserstoffatom auszutauschen, von einem Metallsalz auszugehen. Die Darstellung des Silbersalzes $[(CH_3)_2 \cdot CH \cdot CH_2 \cdot CO]_2 N \cdot Ag$ gelang mir auch, doch war die Ausbeute zu gering, um es zum Ausgangspunkt weiterer Versuche in Anwendung zu bringen.

Auch einige Kondensationsversuche des Diisovaleramids mit Formaldehyd und mit Formaldehyd und Piperidin ließen seine träge Reaktionsfähigkeit erkennen. Nach einer Angabe

[1]) B. 19, 1400. [2]) C. 1906, 116.

von F. Sachs[1]) läßt sich Phtalimid mit Formaldehyd zu Oxymethylphtalimid $C_6H_4(COO)_2N \cdot CH_2 \cdot OH$ kondensieren und mit Formaldehyd und Piperidin zu Phtalylpiperylmethylendiamin



Die entsprechenden Verbindungen des Diisovaleramids konnte ich jedoch nicht erhalten.

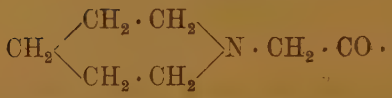
Im Laufe meiner Versuche habe ich oft mit Erfolg von der Kontaktwirkung des Pyridins Gebrauch gemacht, wenn es sich darum handelte, durch ein Säurechlorid einen Säurerest in ein Säureamid einzuführen. Daß in einem bestimmten Fall eine ganz unerwartete Reaktion eintrat, indem aus Valeramid und Benzoylchlorid bei Gegenwart von Pyridin sich nicht Benzoylvaleramid, sondern Dibenzamid bildete, ist bereits erwähnt worden. Als Erklärung für diese Reaktion wurde angenommen, daß unter dem Einfluß des Pyridins ein Austausch zwischen Valeryl- und Benzoylrest stattgefunden habe, eine Beobachtung, die, wie an einigen Beispielen gezeigt wurde, schon von anderer Seite gemacht worden war.

Hierher gehören auch zwei weitere Fälle, für die ich zunächst keine befriedigende Erklärung fand. Es handelt sich einerseits um das Einwirkungsprodukt von Diallylacetylchlorid auf Diaethylacetamid, wobei die Bildung von Diallyldiaethyldiacetamid angenommen wurde, anderseits um eine Verbindung, die ich aus Valeramid und Brom-i-Valerylbromid erhielt und als Brom-i-Valerylvaleramid ansprach. In beiden Fällen stimmten die gefundenen Analysenwerte nur annähernd mit den aufgestellten Formeln überein, was zur Erkenntnis führte, daß auch hier ein teilweiser Acylaustausch stattgefunden haben mußte, unter Bildung von geringen Mengen Tetraallyldiacetamid neben Diallyldiaethyldiacetamid im ersten Fall und geringen Mengen Bisbromvaleramid neben Brom-i-Valerylvalerimid im zweiten Fall. Diese Annahme erklärte die Analysenwerte in befriedigender Weise.

[1]) B. 31, 3230.

Experimenteller Teil.

Piperidylglycylamid.

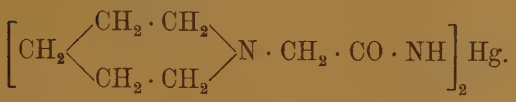


20 g Monochloracetamid übergieße man mit 100 ccm Wasser. Dazu gebe man 36,4 g Piperidin. Nach kräftigem Schütteln geht schließlich alles Amid in Lösung und nach zwölfstündigem Stehen scheidet sich das entstandene Piperidylglycylamid in derben, langen Nadeln aus. Zur vollständigen Abscheidung desselben versetzt man die Reaktionsmasse mit festem Ätzkali und schüttelt mehrere Male mit viel Äther oder Benzol aus. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels erhält man 28,3 g Piperidylglycylamid, d. h. 92% der Theorie. Das auf diese Weise gewonnene Produkt läßt sich aus Essigäther umkristallisieren, wobei man es in weißen Nädelchen vom Sm. 109° erhält.

0,2100 g Subst.: 0,4522 g CO_2 und 0,1917 g H_2O
0,2158 g „ : 39,2 ccm N (711,0 mm, 19°)
$C_7H_{14}N_2O$:
Ber.: C 59,10% H 9,93% N 19,72%
Gef.: C 58,73% H 10,21% N 19,87%.

Piperidylglycylamid löst sich leicht in Wasser, ebenso in Benzol, Chloroform, Aceton und Alkohol. In Äther und Essigäther löst es sich leichter in der Wärme, in Gasolin ist es unlöslich. Gegen Alkalien zeigt es sich indifferent.

Piperidylglycylamidquecksilber.



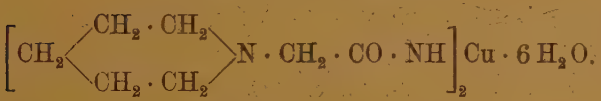
4 g Piperidylglycylamid löst man in etwas mit Wasser verdünntem Alkohol. Dazu gibt man 3,04 g Quecksilberoxyd und erwärmt eine Stunde auf dem Wasserbad. Vom unverbrauchten Quecksilberoxyd wird abfiltriert und im Exsikkator zur Trockene eingedunstet. Der weiße Rückstand kristallisiert aus Alkohol in weißen, wasserlöslichen Blättchen. Ausbeute 4,1 g.

0,2148 g Subst.: 0,1029 g HgS

$H_{14}C_{26}O_2N_4Hg$:

Ber.: Hg 41,47 % Gef.: Hg 41,29 %.

Piperidylglycylamidkupfer.



Zu einer wässerigen oder alkoholischen Lösung von Piperidylglycylamid gibt man ammoniakalische Kupferoxydlösung im Überschuß, worauf sich nach längerem Stehen rotbraune Täfelchen ausscheiden. — Die angewandte Kupferoxydlösung wurde folgendermaßen hergestellt: Fein verschnittenes Kupferdrahtnetz wird in einem großen Kolben unter Luftzutritt mit konzentriertem Ammoniak kräftig geschüttelt. Man erhält auf diese Weise, nachdem die Lösung noch einige Tage gestanden hat, eine dunkelblaue Kupferoxydammoniaklösung, die man direkt verwenden kann. — Die erhaltene Kupferverbindung zeichnet sich durch ihre großen, schönen Kristalle aus. Eine genaue Messung derselben konnte jedoch nicht ausgeführt werden, da die Randflächen schlecht ausgebildet sind.

Herr Dr. Steinmetz am Mineralogischen Institut in München war so freundlich, sich darum zu bemühen. Er stellte fest,

daß es pseudotetragonale, fast genau rechtwinklig begrenzte Täfelchen sind. Eine optische Achse steht fast senkrecht zur Tafelfläche. Das Kristallsystem ist monoklin. Die Ebene der optischen Achsen ist eine Diagonale der Tafelfläche.

Die Kristalle lösen sich nicht klar in Wasser. Es bleibt ein grünblauer Satz zurück, der auf Zugabe von Ammoniak vollkommen in Lösung geht, aus der das Salz nach längerem Stehen wieder herauskristallisiert. Beim Erhitzen auf 100° und schon bei längerem Stehen im Vakuum über Schwefelsäure hellt sich die rotbraune Farbe, wahrscheinlich unter Kristallwasserverlust, zu hellrot auf, und bei höherer Temperatur wird die ganze Masse schwarz. Beim Erhitzen der trockenen Substanz mit konzentrierter Salpetersäure erfolgt eine heftige Explosion. Starke Natronlauge entwickelt kein Ammoniak.

Durch mehrere Analysen wurde das Kristallwasser und der Kupfergehalt bestimmt. Zu diesem Zweck wurde die lufttrocken abgewogene Substanz zuerst bis zur Gewichtskonstanz im Trockenschrank auf 100° erhitzt, stark geglüht und nach Zugabe von einigen Tropfen Salpetersäure nochmals geglüht. Der Rückstand ist reines Kupferoxyd. Auf Grund der Analysenresultate wurde eine Addition von 6 Mol. Kristallwasser angenommen.

Eine elektrolytische Kupferbestimmung der lufttrockenen Substanz ergab:

0,6058 g Subst.: 0,0875 Cu

$C_{14}H_{26}O_2N_4Cu + 6H_2O$:

Ber.: Cu 14,0 % Gef.: Cu 14,45 %.

0,2480 g Subst. verloren bei 100° 0,0584 g Wasser

0,2488 g „ „ „ 100° 0,0579 g „

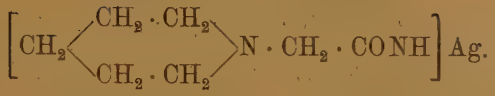
0,2488 g „ : 0,0450 g Cu O

$C_{14}H_{26}O_2N_4Cu + 6H_2O$:

Ber.: H_2O 23,80 % Cu 14,0 %

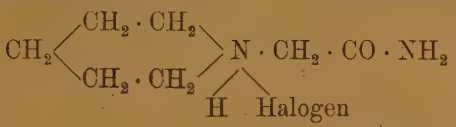
Gef.: H_2O 23,55 %, 23,27 % Cu 14,47 %.

Piperidylglycylamidsilber.



Eine wässerige Lösung von Piperidylglycylamid wird nach Zugabe einiger Tropfen Ammoniak mit überschüssigem Silberoxyd auf dem Wasserbad erwärmt, filtriert und eingedunstet. Der Rückstand stellt ein braunschwarzes Pulver dar, das sich durch Umkristallisieren nicht in eine zur Analyse geeignete Form bringen ließ.

Halogenwasserstoffsaure Salze des Piperidylglycylamids.



Piperidylglycylamid wird mit wenig Wasser verrieben und tropfenweise mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure oder Jodwasserstoffsäure bis zur sauren Reaktion versetzt. Nach dem Eindunsten im Exsikkator läßt sich die trockene Masse aus Alkohol umkristallisieren, aus dem man in allen drei Fällen die Salze in weißen Nädelchen erhält. Der Halogengehalt wird am einfachsten durch Titration ermittelt. 0,15 – 0,2 g Substanz werden in ca. 100 ccm Wasser gelöst, mit 5 ccm Eisenammoniaklösung als Indikator versetzt, mit einigen Tropfen reiner Salpetersäure entfärbt und mit einem Überschuß von $^1/_{10}$ n Silbernitratlösung das Halogen gefällt. Unverändertes Silbernitrat wird mit $^1/_{10}$ n Rhodanammonlösung zurücktitriert.

Das bromwasserstoffsaure Salz ergab:

0,1558 g Subst.: 7,03 ccm $^1/_{10}$ n Silberlösung

$C_7H_{15}ON_2Br$:

Ber.: Br 35,82% Gef.: 36,06%.

Das jodwasserstoffsaure Salz ergab:

0,1691 g Subst.: 6,21 ccm $^1/_{10}$ n Silberlösung

$C_7H_{15}ON_2J$:

Ber.: J 47,01% Gef.: 46,61%.

Diaethylglycylamid.

$(C_2H_5)_2N \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH_2$.

Die Darstellung dieser Verbindung gelingt auf ganz analoge Weise wie die des Piperidylglycylamids.

20 g Monochloracetamid werden mit 100 ccm Wasser übergossen und mit 31,5 g Diaethylamin versetzt. Das gebildete Diaethylglycylamid wird durch Ätzkali aus der wässerigen Lösung abgeschieden und mit Äther oder Benzol extrahiert. Die Ausbeute beträgt 23 g, d. h. 82% der Theorie. Das reine Produkt erhält man beim Umkristallisieren aus Ligroin in weißen Nädelchen vom Sm. 73°.

0,1376 g Subst.: 0,2785 g CO_2 und 0,1350 g H_2O
0,2534 g „ : 49,00 ccm N (719,0 mm, 19°)
$C_6H_{14}ON_2$:
Ber.: C 55,33% H 10,84% N 21,53%
Gef.: C 55,20% H 10,98% N 21,38%.

In Wasser, Alkohol, Äther, Essigäther und Benzol ist Diaethylglycylamid leicht löslich.

Diaethylglycylamidkupfer.

$\left[(C_2H_5)_2N \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH\right]_2Cu \cdot 6H_2O$.

Diaethylglycylamid wird in Wasser oder Alkohol gelöst und mit der beschriebenen Kupferoxydammoniaklösung versetzt. Nach einiger Zeit scheiden sich hellrot gefärbte Kristallnädelchen ab, die ganz ähnliche Eigenschaften aufweisen wie die entsprechende Piperidylglycylamidverbindung. Die Analysenwerte deuten auch auf eine analoge Zusammensetzung mit ebenfalls 6 Mol. Kristallwasser hin. Die Substanz wurde lufttrocken auf 100° erhitzt und nach Verlust des Kristallwassers mit einigen Tropfen Salpetersäure eingedunstet und geglüht.

0,1749 g Subst. verloren bei 100° 0,0440 g Wasser
0,2076 g „ „ „ 100° 0,0524 g „
0,1860 g „ : 0,0341 g CuO
0,2076 g „ : 0,0385 g CuO

$C_{12}H_{26}O_2N_4Cu + 6H_2O$:
Ber.: H_2O 25,1% Cu 14,79%
Gef.: H_2O 25,1%, 25,2% Cu 14,65%, 14,82%.

Jodwasserstoffsaures Diaethylglycylamid.

$(C_2H_5)_2N \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH_2$.
H J

Diaethylglycylamid wird mit verdünnter Jodwasserstoffsäure versetzt, das Reaktionsprodukt zur Trockene eingedunstet und aus Alkohol umkristallisiert. Man erhält das Salz in weißen Nädelchen vom Sm. 114—115°.

Eine Jodbestimmung durch Titration ergab:
0,1535 g Subst.: 5,91 ccm $^1/_{10}$ n Silberlösung
$C_6H_{15}ON_2J$:
Ber.: J 49,18% Gef.: J 48,87%.

Im allgemeinen ist die Neigung zur Salzbildung beim Diaethylglycylamid geringer als beim Piperidylglycylamid.

Dimethylglycylamid.

$(CH_3)_2N \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH_2$.

20 g Chloracetamid werden in einem Kolben mit 100 ccm 20% wässeriger Dimethylaminlösung kräftig geschüttelt, über Nacht stehen gelassen und das entstandene Dimethylglycylamid auf schon beschriebene Weise durch Zufügen von Ätzkali abgeschieden und mit Äther oder Benzol extrahiert. Aus Benzol kristallisiert die Verbindung in weißen Nädelchen vom Sm. 96°.

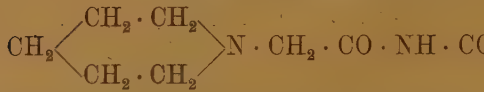
0,1688 g Subst.: 0,2890 g CO_2 und 0,1520 g H_2O
0,1532 g „ : 38,00 ccm N (720,0 mm, 19°)
$C_4H_{10}ON_2$:
Ber.: C 47,01% H 9,87% N 27,44%
Gef.: C 46,7 % H 10,08% N 27,47%.

Dimethylglycylamid löst sich leicht in Wasser, Alkohol und Chloroform, in Äther, Essigäther, Gasolin und Benzol dagegen erst beim Erwärmen. Mit Halogenwasserstoffsäure

bilden sich die entsprechenden Salze, die jedoch schwer umzukristallisieren sind. Ein Kupfersalz konnte nicht dargestellt werden.

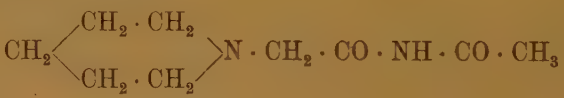
Acylierungsversuche mit Piperidylglycylamid.

Acetylpiperidylglycylamid.

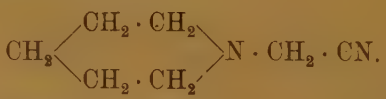


5 g Piperidylglycylamid werden mit 5 g Essigsäureanhydrid $1^3/_4$ Stunden auf 105° erhitzt, wobei man eine hellgelbe Lösung erhält, die allmählich dunkelbraun wird. Nach dem Erkalten versetzt man die Reaktionsmasse mit Wasser, filtriert von einigen ungelösten Flocken ab und versetzt die klare, braune Lösung mit viel Kaliumkarbonat. Dabei wird die Flüssigkeit heller, und an der Oberfläche scheiden sich braune Oeltropfen aus. Man gibt noch so viel Kaliumkarbonat dazu, bis keine Abscheidung mehr erfolgt und nimmt das Oel in Äther auf. Die Ausbeute an Oel beträgt ca. 4 g. Bei längerem Stehen wird zuweilen ein Teil fest unter Bildung von derben, spießigen Nadeln.

Dieses Oel enthält zwei Verbindungen, nämlich Acetylpiperidylglycylamid,



und Piperidoacetonitril,



Die erstere bildet mit alkoholischer Pikrinsäurelösung das entsprechende Pikrat, welches aus Alkohol in glänzenden, goldgelben Täfelchen vom Sm. 152° kristallisiert.

0,2013 g Subst.: 0,3248 g CO_2 und 0,0893 g H_2O
0,1971 g „ : 29,6 ccm N (714,0 mm; 16°)

$C_{15}H_{19}O_9N_5$:
Ber.: C 43,56% H 4,64% N 16,95%
Gef.: C 44,01% H 4,96% N 16,67%.

Will man das Piperidoacetonitril isolieren, so versetzt man das Oel mit Bromwasserstoffsäure, dunstet zur Trockene ein und kristallisiert aus Alkohol um. Dabei erhält man weiße Blättchen, die bei 203° schmelzen und sich vorher rot färben.

0,1547 g Subst: 7,57 ccm $^1/_{10}$ n Silberlösung
$C_7H_{13}N_2Br$:
Ber.: Br 38,97% Gef.: Br 39,01%.

Ein aus dem schon bekannten Piperidoacetonitril hergestelltes, bromwasserstoffsaures Salz erwies sich mit diesem identisch.

Versuche mit i-Valeriansäureanhydrid.

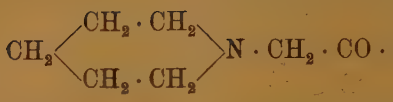
Die Versuche, Piperidylglycylamid mit i-Valeriansäureanhydrid in Verbindung zu bringen, führten zu keinem positiven Resultat. Es wurden folgende Ansätze gemacht:

Piperidylglycylamid	Valeriansäureanhydrid	Temp.	Zeit
1 g	1,5 g	110°	1 Std.
1 „	3 „	110°	1 „
1 „	1,5 „	140°	1 „
1 „	1,5 „	140°	3 „
1 „	3 „	150°	4 „
1 „	4,5 „	150°	12 „
1 „	6 „	150°	12 „

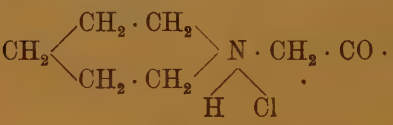
In den beiden ersten Fällen, beim Erhitzen auf 110°, erhält man aus der Reaktionsmasse nur unverändertes Ausgangsmaterial.

Bei höherer Temperatur läßt sich aus dem schwarz gefärbten Einwirkungsprodukt beim Extrahieren mit Wasser und Salzsäure eine dunkle Lösung gewinnen, die aber beim Versetzen mit Kaliumkarbonat nur Spuren eines braunen Oels abscheidet.

i-Valerylpiperidylglycylamid.



4,2 g Piperidylglycylamid werden mit 7,5 g i-Valerylchlorid fünf Stunden auf 130° erhitzt. Die Reaktionsmasse wird nach dem Erkalten mit Wasser und verdünnter Salzsäure digeriert, das sich dabei abscheidende braune Oel mit Äther entfernt und die zurückbleibende klare, saure Lösung mit Pottasche versetzt. Es scheidet sich ein braunes Oel ab, das in Äther aufgenommen und mit Kaliumsulfat getrocknet wird. Ausbeute 4,3 g. Dieses Öl ist das rohe i-Valerylpiperidylglycylamid, welches zur Reinigung mit Salzsäure in das salzsaure Salz



übergeführt wird, das aus Aceton und Alkohol in weißen Nadeln vom Sm. 200° kristallisiert.

Eine Chlorbestimmung durch Titration ergab:

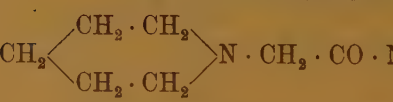
0,1210 g Subst.: 4,59 ccm $^1/_{10}$ n Silberlösung
0,1340 g „ : 5,06 „ $^1/_{10}$ n „

$C_{12}H_{23}O_2N_2Cl$:

Ber.: Cl 13,50%
Gef.: Cl 13,45%, 13,39%.

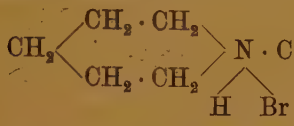
Aus der wässerigen Lösung des salzsauren Salzes fällt die freie Base beim Versetzen mit Kaliumkarbonat wieder aus.

Brom-i-Valerylpiperidylglycylamid.



5 g Piperidylglycylamid werden mit 8,8 g Brom-i-Valerylbromid gemischt und eine halbe Stunde auf 110—120° erhitzt. Man digeriert die zähe, braune Masse mit Wasser und Salzsäure, filtriert von ungelöstem Oel ab und versetzt das Filtrat

mit Pottasche. Dabei scheidet sich ein braunes Oel ab, welches in Äther aufgenommen wird. Die Ausbeute beträgt ca. 4 g. Es ist mir nicht gelungen, aus diesem Oel ein Salz herzustellen, deshalb extrahierte ich daraus mit Gasolin ein reines Produkt, welches ein hellgelbes Oel von angenehmem Geruch darstellt, das nun leicht in das bromwasserstoffsaure Salz zu verwandeln ist:



Die Ausbeute an reinem Oel beträgt ca. 3 g.

Aus Alkohol kristallisiert das Salz in feinen Nädelchen vom Sm. 198—200°, die für sich im Reagensrohr trocken erhitzt, Valeriansäure abspalten, was am Geruch deutlich erkennbar ist.

Bei der Titration dieses bromwasserstoffsauren Salzes mit Silbernitratlösung scheinen beide Bromatome zu reagieren.

0,1626 g Subst.: 7,82 ccm $^1/_{10}$ n Silberlösung
0,1650 g „ ; 7,92 ccm $^1/_{10}$ n „
$C_{13}H_{22}O_2N_2Br_2$:
Ber.: Br 41,39%
Gef.: Br 38,44%, 38,36%.

Eine Brombestimmung nach Pringsheim ergab:

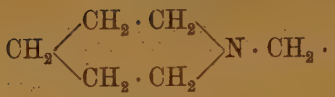
0,2083 g Subst.: 0,1955 g AgBr
0,1609 g „ : 0,1493 g AgBr
Ber.: Br 41,39%
Gef.: Br 39,94%, 39,49%.

Eine Mikroanalyse ergab:

39,45 mg Subst.: 55,7 mg CO_2 und 24,0 mg H_2O
Ber.: C 37,29% H 5,75%
Gef.: C 38,51% H 6,81%.

Bei der Bildung des Brom-i-Valerylpiperidylglycylamids scheint sich unter dem Einfluß des Pyridins etwas Bromwasserstoff abgespalten zu haben. Auf diese Weise fänden die zu hohen Werte für Kohlenstoff und Wasserstoff neben dem geringen Bromgehalt eine Erklärung.

Benzoylpiperidylglycylamid.



8 g Piperidylglycylamid werden in einem Brühlglas mit 14 g Benzoësäureanhydrid gut gemischt und eine Stunde im Ölbad auf 100—110° erhitzt. Die dunkelbraune Schmelze wird mit Wasser und etwas Salzsäure digeriert, filtriert und das hellgelb gefärbte Filtrat mit Pottasche versetzt, wobei das Benzoylpiperidylglycylamid ausfällt. Man erhält 6,4 g Rohprodukt. Mehrere Versuche haben ergeben, daß sich bei Anwendung molekularer Mengenverhältnisse, wie beschrieben, die beste Ausbeute erreichen läßt. Längeres Erhitzen als eine Stunde erwies sich als ungünstig. Beim Umkristallisieren aus Sprit erhält man die Verbindung in weißen Nädelchen vom Sm. 119°. Sie ist in Wasser unlöslich, leicht löslich in Essigäther, Alkohol, Benzol und Aceton, schwerer in Äther und Gasolin. Mit Salzsäure bildet sich das entsprechende Salz, das sich aus Alkohol umkristallisieren läßt und dabei in prismatischen, weißen Blättchen erhalten wird vom Sm. 199—200°.

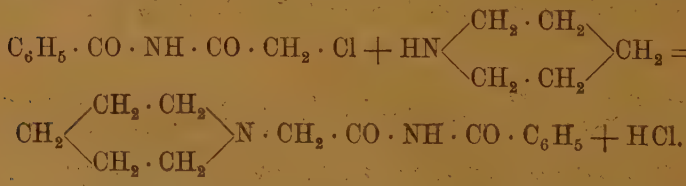
0,1557 g Subst.: 0,3355 g CO_2 und 0,0976 g H_2O

$C_{14}H_{19}O_2N_2Cl$:

Ber.: C 59,44% H 6,79%

Gef.: C 58,77% H 7,02%.

Dieselbe Verbindung erhält man auch aus dem auf S. 32 beschriebenen Chloracetylbenzamid mit Piperidin nach folgender Gleichung:



1 g Chloracetylbenzamid wird in Aceton gelöst, mit 1,1 g Piperidin versetzt und zwölf Stunden in der Kälte stehen gelassen, wobei sich salzsaures Piperidin abscheidet, welches man

abfiltriert und das Filtrat eindunstet. Der aus Essigäther umkristallisierte weiße Rückstand erweist sich nach Schmelzpunkt und Eigenschaften identisch mit dem oben beschriebenen Piperidylglycylbenzamid. Die Ausbeute beträgt 0,45 g.

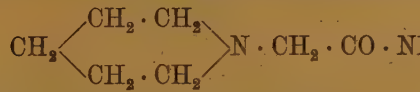
Mehrere Versuche, noch auf einem anderen Wege zu derselben Verbindung zu gelangen, nämlich durch Erhitzen von Piperidoacetonitril mit Benzoësäure im eingeschmolzenen Rohr, blieben ergebnislos.

Auch eine Benzoylierung des Piperidylglycylamids mit Benzoylchlorid konnte nicht erreicht werden. Das Amid wurde sowohl direkt mit Benzoylchlorid als auch in Pyridinlösung damit erhitzt und konnte aus der Reaktionsmasse in allen Fällen zurückgewonnen werden.

Substituierte Säureanhydride, wie Brom-i-Valeriansäureanhydrid und p-Nitrobenzoësäureanhydrid, ließen sich mit Piperidylglycylamid ebenfalls nicht umsetzen.

Kondensation von Piperidylglycylamid mit Formaldehyd.

N-Methylolpiperidylglycylamid.

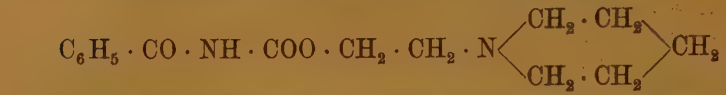


2 g Piperidylglycylamid werden in wenig Wasser gelöst, mit einer Messerspitze voll Pottasche alkalisiert und mit 0,84 g Formaldehyd in wässeriger Lösung versetzt. Nach zehn Minuten langem Erwärmen auf dem Wasserbad läßt man über Nacht stehen, dunstet dann das Reaktionsprodukt im Exsikkator zur Trockene ein und extrahiert mit Essigäther, aus dem die Methylolverbindung in weißen Nädelchen vom Sm. 103° kristallisiert. Die Ausbeute beträgt 1,5 g. Beim Erhitzen im trockenen Reagensrohr stößt die Verbindung Formaldehyddämpfe aus.

0,1649 g Subst.: 0,3404 g CO_2 und 0,1390 g H_2O
0,2103 g „ : 31 ccm N (708,0 mm, 16°)
$C_8H_{16}O_2N_2$:
Ber.: C 55,74% H 9,38% N 16,30%
Gef.: C 56,30% H 9,43% N 16,22%.

Kondensation von Benzoylisocyanat mit Piperidoaethanol.

Benzamido-N-Kohlensäurepiperidoaethylester.



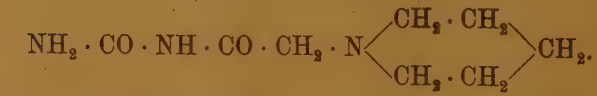
5,3 g Benzoylisocyanat werden unter Eiskühlung mit 4,8 g Piperidoaethanol (ber. 4,63 g) zusammengebracht. Es findet unter CO_2 Entwicklung eine heftige Reaktion statt. Nach gutem Umrühren läßt man zwölf Stunden in der Kälte stehen und erhält ein dickes, gelbes, zähes Oel, das man mit Wasser und etwas verdünnter Salzsäure digeriert und von einer weißen Trübung filtriert. Das Filtrat versetzt man mit Pottasche und nimmt das sich dabei abscheidende Oel in Äther auf. Die ätherische Lösung wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingedunstet, wobei 5 g eines dicken Oeles hinterbleiben, das mit Jodwasserstoff unter Salzbildung fest wird. Beim Umkristallisieren aus Alkohol erhält man schöne, goldgelbe Nadeln vom Sm. 171°.

0,2003 g Subst.: 0,3303 g CO_2 und 0,0979 g H_2O
0,1942 g „ : 12,8 ccm N (708,0 mm, 24°)
$C_{15}H_{21}O_3N_2J$:
Ber.: C 44,54% H 5,25% N 6,95%
Gef.: C 44,97% H 5,47% N 7,06%.

Dieses jodwasserstoffsaure Salz ist löslich in viel Wasser, schwer löslich in Alkohol und Sprit, unlöslich in Äther und Benzol. Aus der wässerigen Lösung erhält man mit Pottasche das Oel zurück.

Basische Harnstoffderivate.

Piperidylglycylharnstoff.



6,8 g Chloracetylharnstoff versetzt man unter Kühlung mit 8,6 g Piperidin. Nach längerem Umrühren läßt man zwei Tage stehen, wobei sich eine harte Masse bildet, die sich in schwach

angesäuertem Wasser löst. Aus der Lösung fällt Pottasche einen weißen Körper, den Piperidylglycylharnstoff, der aus Essigäther in feinen Nadeln vom Sm. 116° kristallisiert.

0,1006 g Subst.: 0,1911 g CO_2 und 0,0724 g H_2O
0,1928 g „ : 39,2 ccm N (715 mm, 19°)
$C_8H_{15}O_2N_3$:
Ber.: C 51,82% H 8,18% N 22,74%
Gef.: C 52,05% H 8,05% N 22,30%.

Piperidylglycylharnstoff ist löslich in viel Wasser, leicht löslich in Alkohol und Aceton, schwer löslich in Äther und Benzol.

Beim Versetzen der in wenig Alkohol gelösten Substanz mit Bromwasserstoffsäure bis zur sauren Reaktion erhält man das bromwasserstoffsaure Salz, das aus Alkohol in weißen Nädelchen vom Sm. 213° kristallisiert. Das entsprechende jodwasserstoffsaure Salz kristallisiert auch aus Alkohol in weißen Schüppchen vom Sm. 205°.

Zahlreiche Versuche, diese Verbindung an der NH_2-Gruppe mit Valeriansäureanhydrid, Brom-i-Valerylbromid, Benzoylchlorid und Benzoësäureanhydrid zu acylieren, mißlangen und ließen aus der Reaktionsmasse nur unverändertes Ausgangsmaterial wiedergewinnen.

Brom-i-Valerylpiperidylmethylharnstoff.

10 g Bromisovalerylharnstoff (Bromural) werden in einem Kolben mit ca. 100 ccm Alkohol versetzt. Dazu gibt man 1,34 g Formaldehyd in wässeriger Lösung und gießt in das Gemisch unter Umschütteln allmählich 3,6 g Piperidin (berechnet 3,81 g, um einen Überschuß zu vermeiden). Man erhält schließlich eine klare Lösung, die zwölf Stunden am Rückflußkühler auf dem Wasserbad erwärmt wird. Die alkoholische Lösung wird eingedunstet und die zurückbleibende dicke, ölige Masse mit Wasser und etwas verdünnter Salzsäure digeriert, wobei sich

unverändertes Bromural als weißes Pulver abscheidet. Das Filtrat wird mit Pottasche versetzt, mit Äther gut durchgeschüttelt, die ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und eingedunstet, wobei 7 g eines gelben Oeles hinterbleiben.

Dieses Oel läßt sich durch vorsichtiges Ansäuern mit verdünnter Salzsäure leicht in das salzsaure Salz überführen, das aus Alkohol in weißen Nädelchen vom Sm. 160° kristallisiert.

34,47 g Subst.: 52,8 mg CO_2 und 20,2 mg H_2O
0,1321 g „ : 14,3 ccm N (697,0 mm, 16°)
$C_{12}H_{23}O_2N_3ClBr$:
Ber.: C 40,36% H 6,51% N 11,81%
Gef.: C 41,78% H 6,56% N 11,73%.

Wahrscheinlich ist durch das Piperidin aus dem Bromural etwas Bromwasserstoff abgespalten worden, was den zu hohen Kohlenstoffgehalt erklären würde.

Das entsprechende bromwasserstoffsaure Salz ist ebenfalls leicht aus dem Oel zu erhalten und kristallisiert auch aus Alkohol in weißen Schüppchen vom Sm. 186°.

35,03 mg Subst.: 48,0 mg CO_2 und 19,7 mg H_2O
$C_{12}H_{23}O_2N_3Br_2$:
Ber.: C 35,89% H 5,79%
Gef.: C 37,37% H 6,29%.

Diaethylglycylharnstoff.

$NH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot N(C_2H_5)_2$.

4,11 g Chloracetylharnstoff werden mit 4,38 g Diaethylamin allmählich unter Kühlung gemischt und schließlich unter gutem Umrühren auf Handwärme gebracht, bis man einen homogenen Kristallbrei erhält, den man mehrere Tage stehen läßt. Das Reaktionsprodukt stellt dann eine harte, kompakte Masse dar, die sich schon in viel Wasser löst, leichter nach Zugabe einiger Tropfen Salzsäure. Die Lösung wird von Spuren ungelösten Chloracetylharnstoffs abfiltriert, das Filtrat mit Pottasche gefällt und der sich abscheidende Diaethylglycylharnstoff abgesaugt. Die Ausbeute beträgt 3,5 g. Beim Um-

kristallisieren aus Ligroin erhält man weiße, feine Nädelchen vom Sm. 104°.

0,1185 g Subst.: 0,2102 g CO_2 und 0,925 g H_2O
0,01336 g „ : 0,02380 g CO_2 und 0,01021 g H_2O
0,1844 g „ : 40,0 ccm N (718,0 mm, 18°)
$C_7H_{15}O_2N_3$:
Ber.: C 48,48% H 8,74% N 24,31%
Gef.: C 48,59% H 8,55% N 24,28%
48,40% 8,74%.

Diaethylglycylharnstoff ist löslich in viel Wasser, leicht löslich in Alkohohl und Aceton, schwer löslich in Äther und Benzol. Wird die Verbindung, am besten in etwas Alkohol gelöst, mit Salzsäure versetzt, so erhält man das entsprechende salzsaure Salz, das mit Sprit in weißen Täfelchen vom Sm. 201° kristallisiert. Aus der wässerigen Lösung dieses Salzes fällt Pottasche die freie Base.

Acylierungsversuche mit Benzamid.

Chloracetylbenzamid.

$C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot Cl$.

Zur Darstellung von Chloracetylbenzamid erhitzt man ein Gemisch von 12 g Benzamid mit 18 g Chloressigsäureanhydrid 40 Minuten auf 140°. Die braune Schmelze wird mit Wasser zerrieben, sofort abgesaugt und der feste Rückstand mehrmals aus Benzol umkristallisiert, wobei man weiße, schwach rotstichige, verfilzte Nadeln vom Sm. 157° erhält. Die Ausbeute an reiner Substanz beträgt 6 g.

0,1295 g Subst.: 0,0929 g Ag Cl
$C_9H_8O_2NCl$:
Ber.: Cl 17,95% Gef.: Cl 17,75%.

Chloracetylbenzamid ist in Äther schwer löslich, leichter in Essigäther und Sprit. Die Verbindung löst sich in Natronlauge auf und wird dabei unter Abscheidung von Benzamid und Chloressigsäure im Sinne folgender Gleichung zersetzt:

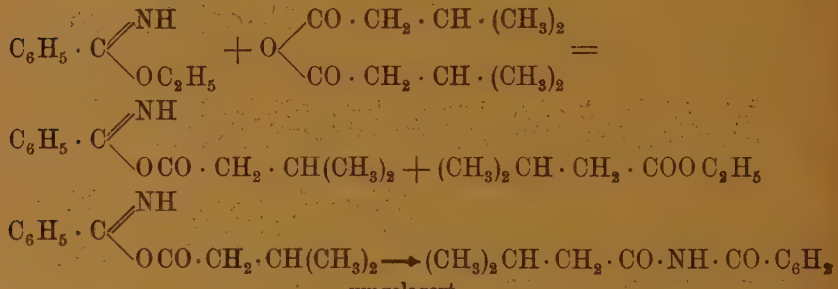
$$C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot Cl + NaOH =$$
$$C_6H_5 \cdot CO \cdot NH_2 + Cl \cdot CH_2 \cdot COONa.$$

In Sodalösung erfolgt die Zersetzung viel langsamer.

Versuche mit i-Valeriansäurehydrid.

Benzamid ließ sich mit i-Valeriansäureanhydrid nicht in Reaktion bringen, auch nicht bei Anwendung von Katalysatoren, wie Zinkchlorid, Eisenchlorid und Pyridin. Molekulare Mengen Benzamid und Valeriansäureanhydrid wurden nach Zugabe des Katalysators 40 Minuten auf 140° erhitzt. Auch nach längerem Erhitzen ließ sich aus dem erstarrten Reaktionsprodukt nur unverändertes Benzamid wiedergewinnen.

Durch Einwirkung von Valeriansäureanhydrid auf frisch bereiteten Benziminoaethyläther suchte ich nun nach folgender Gleichung zu Valerylbenzamid zu gelangen:



Benziminoaethyläther wurde mit einem Überschuß von i-Valeriansäureanhydrid eine halbe Stunde auf 140° erhitzt. Die schwach braun gefärbte Lösung wurde dann noch zwei Stunden mit Methylalkohol am Rückflußkühler gekocht zur Bildung von Valeriansäuremethylester und schließlich auf dem Wasserbad erhitzt, bis der Geruch nach Ester verschwunden war. Nach dem Digerieren mit Wasser und Salzsäure hinterbleibt ein gelber, klebriger Rückstand, der sich in Natronlauge nicht löst. Versuche, eine Kristallisation zu erreichen, blieben ergebnislos.

i-Valerylbenzamid.

$$C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CH(CH_3)_2.$$

9,7 g Benzamid werden in Pyridin gelöst und unter Eiskühlung vorsichtig mit 9,8 g Valerylchlorid (geringer Überschuß) versetzt. Dabei wird die Flüssigkeit hellrot und nach

einiger Zeit setzt sich ein weißer Niederschlag zu Boden, der wahrscheinlich aus salzsaurem Pyridin besteht. Man läßt über Nacht stehen und erwärmt am folgenden Tag mit aufgesetztem Kühlrohr eine Stunde auf dem Wasserbad, wobei die Lösung dunkelrot wird. Nach kurzem Stehen gießt man das Reaktionsprodukt in ein mit konzentrierter Salzsäure und Eisstücken beschicktes Becherglas. Es scheidet sich dabei das i-Valerylbenzamid als ein gelblich weißer, anfangs öliger, jedoch bald erstarrender Körper aus, der gut zerdrückt und abgesaugt wird. Nach dem Trocknen auf Ton kristallisiert man aus Gasolin um und erhält dabei weiße, feine Nädelchen vom Sm. 94°. Die Ausbeute an Rohprodukt beträgt 11 g.

0,2010 g Subst.: 0,5187 g CO_2 und 0,1365 g H_2O
0,1870 g „ : 11,7 ccm N (703,6 mm, 25°)
$C_{12}H_{15}O_2N$:
Ber.: C 70,18% H 7,38% N 6,84%
Gef.: C 70,38% H 7,60% N 6,66%.

i-Valerylbenzamid ist in Wasser und Soda unlöslich, löst sich aber schon in sehr verdünnter Natronlauge und fällt daraus bei sofortigem Ansäuern wieder unverändert heraus. Stärkere Natronlauge spaltet die Verbindung unter Abscheidung von Benzamid und Valeriansäure nach folgender Gleichung:

$$C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CH \cdot (CH_3)_2 + NaOH =$$
$$C_6H_5 \cdot CO \cdot NH_2 + (CH_3)_2 \cdot CH \cdot CH_2 \cdot COONa.$$

Die vom Benzamid abfiltrierte alkalische Lösung riecht beim Ansäuern und Erwärmen stark nach Valeriansäure.

Nach einer Privatmitteilung von Herrn Prof. Einhorn erhält man i-Valerylbenzamid auch bei Anwendung von Chinolin statt Pyridin als Kontaktsubstanz, die Ausbeute ist aber viel geringer.

α-Brom-i-Valerylbenzamid.

$$C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot CHBr \cdot CH(CH_3)_2.$$

12,1 g Benzamid werden in Pyridin gelöst und unter Kühlung mit 25 g Brom-i-Valerylbromid versetzt, über Nacht stehen gelassen und 3/4 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt.

Beim Isolieren des Brom-i-Valerylbenzamids verfährt man gleich wie beim oben beschriebenen i-Valerylbenzamid, man erhält jedoch in der salzsauren Lösung keine feste Abscheidung, sondern eine zähe, gelbe Masse, die erst nach längerem Digerieren mit Bicarbonatlösung fest wird.

Die Ausbeute an Rohprodukt beträgt 13 g. Beim Umkristallisieren aus Alkohol erhält man weiße Schüppchen vom Sm. 143°.

0,04532 g Subst.: 0,08383 g CO_2 und 0,02067 g H_2O
0,1440 g „ : 0,0953 g AgBr
$C_{12}H_{14}O_2NBr$.:
Ber.: C 50,68% H 4,98% Br 28,13%
Gef.: C 50,45% H 5,10% Br 28,16%.

Acylierungsversuche mit i-Valeramid.

Diisovaleramid.

$$[(CH_3)_2 \cdot CH \cdot CH_2 \cdot CO]_2 NH.$$

6 g i-Valerylchlorid mischt man in einem Kölbchen mit 5 g i-Valeramid und versetzt auf einmal mit 20 g Pyridin. Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, die dabei auftretende Reaktionswärme auszunutzen, indem man die Mischung ohne Kühlung vornimmt. Die klare rote Lösung wird noch 3/4 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt und dann auf Eis und Salzsäure gegossen, wobei sich ein gelblich weißer Niederschlag abscheidet, den man absaugt und auf Ton trocknet. Die Ausbeute an Rohprodukt beträgt 3,5 g. Beim Umkristallisieren aus Sprit erhält man weiße Nadeln vom Sm. 94°, die sich identisch erwiesen mit dem auf S. 38 erwähnten nach anderem Verfahren von J. Tarbouriech hergestellten Diisovaleramid.

Das entsprechende Silbersalz,

$$[(CH_3)_2 \cdot CH \cdot CH_2 \cdot CO]NAg$$

erhält man, indem man Diisovaleramid in Alkohol löst, mit ein paar Tropfen Ammoniak versetzt und in der Hitze mit alkoholischer Silbernitratlösung fällt. Die Ausbeute an Diisovaleramidsilber ist sehr gering. Das Salz kristallisiert in blaustichigen Nadeln, die sich in Wasser leicht auflösen.

α-Bromisovalervalerimid.

$(CH_3)_2 \cdot CH \cdot CHBr \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CH(CH_3)_2$.

5,1 g i-Valeramid werden mit 12,2 g Brom-i-Valerylbromid gemischt und hierauf mit 25 g Pyridin übergossen, wobei eine starke Wärmeentwicklung und Nebelbildung eintritt. Die rote Lösung wird noch eine Stunde auf dem Wasserbad erwärmt und dann auf Eis — nicht auf Salzsäure — gegossen. Nach kurzer Zeit wird das sich zunächst ölig abscheidende Produkt fest und läßt sich absaugen. Die Ausbeute beträgt 2,6 g. Beim Umkristallisieren aus verdünntem Sprit erhält man weiße Nädelchen vom Sm. 119°.

0,1532 g Subst.: 0,2412 g CO_2 und 0,0900 g H_2O
0,1926 g „ : 0,3065 g CO_2 und 0,1145 g H_2O
0,1495 g „ : 7,3 ccm N (714,0 mm, 18°)

$C_{10}H_{15}O_2NBr$:
Ber.: C 45,44% H 6,88% N 5,31%
Gef.: C 42,9 % H 6,58% N 5,38%
43,4 % 6,76%.

Es scheint ein Gemisch vorzuliegen von der erwarteten Bromisovalervalerimidverbindung und Bisbromvalerimid

$[(CH_3)_2 \cdot CH \cdot CHBr \cdot CO]_2NH$,

das sich durch teilweisen Austausch von i-Valeryl und Brom-i-Valeryl gebildet haben könnte.

Ber.: für Bisbromvalerimid $C_{10}H_{17}O_2NBr_2$
C 34,97% H 5,00% N 4,08% Br 46,61%.

Bromisovalervalerimid wurde auch noch gewonnen durch dreistündiges Erhitzen von 19,8 g Brom-i-Valerylbromid mit 8,21 g i-Valeramid auf 115° im Einschmelzrohr. Das Reaktionsprodukt stellt eine dickflüssige, dunkle Masse dar, die bei längerem Digerieren mit Natriumbikarbonat fest wird. Man saugt ab und erhält ein trockenes Pulver, das beim Umkristallisieren aus Sprit dieselben weißen Nädelchen vom Sm. 119° gibt, wie bei dem aus Pyridin gewonnenen Produkt. Die Ausbeute beträgt 5 g.

Auch nach diesem Verfahren scheint sich etwas Bisbromvalerimid als Nebenreaktion gebildet zu haben.

0,1573 g Subst.: 0,2487 g CO_2 und 0,0929 g H_2O
44,57 mg „ : 34,98 mg AgBr
$C_{10}H_{18}O_2NBr$:
Ber.: C 45,44% H 6,88% Br 30,26%
Gef.: C 43,12% H 6,61% Br 33,40%.

Einwirkung von Bromdiaethylessigsäurechlorid auf i-Valeramid.

1,01 g i-Valeramid wurden mit 2,14 g Bromdiaethylessigsäurechlorid zusammengebracht, hierauf mit 10,7 g Pyridin übergossen und $^3/_4$ Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Ein Teil wurde auf Eis gegossen, ein anderer auf Salzsäure. In beiden Fällen bildete sich eine gelbe Lösung ohne Abscheidung der erwarteten Verbindung.

Benzoylierungsversuche des i-Valeramids.

Durch mehrstündiges Erhitzen von i-Valeramid mit Benzoësäureanhydrid bis auf 140° ließ sich aus der Reaktionsmasse nur Benzoësäure und Benzoësäureanhydrid isolieren.

Mit Benzoylchlorid gelangte ich folgendermaßen merkwürdigerweise zu Dibenzamid:

3,04 g Valeramid wurden in Pyridin gelöst und unter Kühlung mit 4,22 g Benzoylchlorid versetzt. Man läßt über Nacht stehen, erwärmt eine Stunde auf dem Wasserbad und gießt auf Eis und Salzsäure. Den abgeschiedenen gelblichen Körper filtriert man ab und trocknet auf Ton. Die Ausbeute beträgt 2,7 g. Beim Umkristallisieren aus Ligroin erhält man filzige, weiße Nädelchen, die den gleichen Schmelzpunkt (149°) und auch im übrigen Verhalten die gleichen Eigenschaften des Dibenzamids zeigen. Auf diese Bildungsweise wurde schon auf S. 36 hingewiesen Unter dem Einfluß des Pyridins scheint ein Austausch zwischen Valeryl- und Benzoylrest stattzufinden unter Bildung von Benzamid, das dann mit überschüssigem Benzoylchlorid in Dibenzamid übergeht.

Acylierungsversuche mit Brom-i-Valeramid.

Einwirkung von Bromdiaethylessigsäurechlorid auf α-Brom-i-Valeramid.

1,8 g Bromvaleramid wurden mit 2,1 g Bromdiaethylessigsäurechlorid im Einschmelzrohr drei Stunden auf 115° erhitzt. Aus dem Reaktionsprodukt, das erst nach längerem Stehen fest wird, konnte nur unverändertes Bromisovaleramid wiedergewonnen werden.

Bisbrom-i-Valerimid.

$[(CH_3)_2 \cdot CH \cdot CHBr \cdot CO]_2 NH$.

14,39 g Bromisovaleramid werden mit 19,49 g Bromisovalerylbromid drei Stunden im Einschmelzrohr auf 115° erhitzt. Der rotbraune, dickflüssige Inhalt des Rohres wird so lange mit Bicarbonatlösung digeriert, bis man eine feste, pulvrige Masse erhält, die sich absaugen läßt. Die Ausbeute beträgt 12,8 g. Beim Umkristallisieren aus Sprit erhält man gelblich weiße Nadeln vom Sm. 139°.

0,1833 g Subst.: 0,2365 g CO_2 und 0,0790 g H_2O
0,2700 g „ : 10,2 ccm N (707,0 mm, 18°)
$C_{10}H_{17}O_2NBr_2$:
Ber.: C 34,97% H 5,00% N 4,08%
Gef.: C 35,19% H 4,82% N 4,12%.

Bisbrom-i-Valerimid ist in Soda unlöslich, löst sich aber ziemlich leicht in verdünnter Natronlauge und fällt beim sofortigen Ansäuern wieder unverändert aus. Längeres Einwirken von Natronlauge scheint zersetzend einzuwirken.

Dieselbe Verbindung, jedoch in sehr geringer Ausbeute, konnte auch durch Erhitzen von Bromisovalerylbromid mit Bromisovaleramid in Pyridinlösung gewonnen werden.

Acylierungsversuche mit Diaethylessigsäureamid.

Tetraethyldiacetamid.]

$[(C_2H_5)_2 \cdot CH \cdot CO]_2 NH$.

3 g Diaethylessigsäureamid werden mit 3,55 g Diaethylessigsäurechlorid übergossen und unter Kühlung mit 17,5 g

Pyridin versetzt. Es scheidet sich ein fester Körper ab und die Flüssigkeit wird rot. Man erwärmt 3/4 Stunden auf dem Wasserbad, wobei der feste Körper in Lösung geht und die Flüssigkeit gelblich wird. Nach dem Erkalten gießt man die Reaktionsmasse auf Eis und filtriert den sich abscheidenden Niederschlag ab. Die Ausbeute beträgt 2,2 g. Zum Umkristallisieren nimmt man verdünnten Methylalkohol, aus dem man die Verbindung in langen weißen Nadeln vom Sm. 157° erhält.

0,2137 g Subst.: 0,5303 g CO_2 und 0,2079 g H_2O
0,2500 g „ : 14,8 ccm N (727,0 mm, 16°)

$C_{12}H_{23}O_2N$:
Ber.: C 67,54% H 10,87% N 6,57%
Gef.: C 67,68% H 10,89% N 6,69%.

Diallyldiaethyldiacetamid.

$(C_3H_5)_2CH \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot CH(C_2H_5)_2$.

6 g Diaethylessigsäureamid werden mit 7 g Diallylessigsäurechlorid übergossen, unter Kühlung mit 35 g Pyridin versetzt und die dunkelrote Lösung 3/4 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Dann gießt man die Reaktionsmasse auf Eis, wobei sich ein fester Körper abscheidet, den man absaugt, mit Wasser nachspült und auf Ton bringt. Die Ausbeute beträgt 4 g. Aus verdünntem Methylalkohol erhält man weiße, rotstichige Nadeln vom Sm. 116°.

0,1839 g Subst.: 0,4900 g CO_2 und 0,1632 g H_2O
0,2190 g „ : 0,5759 g CO_2 und 0,1898 g H_2O
0,2178 g „ : 0,5748 g CO_2 und 0,1900 g H_2O
0,2370 g „ : 12,00 ccm N (725,0 mm, 17°)

$C_{14}H_{23}O_2N$:
Ber.: C 70,82% H 9,77% N 5,91%
Gef.: C 72,67% H 9,93% N 5,69%
71,72% 71,97% 9,70% 9,78%.

Neben Diallyldiaethyldiacetamid hat sich wahrscheinlich unter dem Einfluß des Pyridins auch noch Tetraallyldiacetamid gebildet, indem vielleicht ein Austausch zwischen Diallylacetyl

und Diaethylacetyl stattfand, ähnlich dem auf S. 61 erwähnten Vorgang.

Tetraallyldiacetamid.

$C_{16}H_{23}O_2N$:

Ber.: C 73,51% H 8,88% N 5,36%.

Auf diese Weise fänden die zu hohen Analysenwerte für Kohlenstoff eine Erklärung. Die Verbindung löst sich in Chloroform und entfärbt Bromlösung.

Acylierungsversuche mit Bromdiaethylacetamid.

Durch Einwirkung von Bromdiaethylessigsäurechlorid auf Bromdiaethylacetamid (Neuronal) hoffte ich zu einer Verbindung zu gelangen von der Zusammensetzung:

$$(C_2H_5)_2CBr \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot CBr(C_2H_5)_2.$$

Neuronal wurde in trockenem Benzol gelöst, mit der molekularen Menge Chlorid versetzt und mit einem Überschuß von Pyridin übergossen. Die Flüssigkeit wird gelb und trübt sich. Aus dem Reaktionsprodukt konnte sowohl nach längerem Stehen in der Kälte als auch nach einstündigem Erhitzen auf dem Wasserbad nur unverändertes Neuronal zurückgewonnen werden.

In einer Reihe von Versuchen wurde nun Neuronal direkt mit dem Chlorid und Pyridin zusammengebracht, ohne es vorher in Benzol zu lösen.

Nach längerem Stehen in der Kälte wurde $^1/_2$ Stunde auf 60° erwärmt und schließlich noch $^3/_4$, $1^1/_2$, 3 Stunden auf dem Wasserbad. Im ersten Fall erhält man beim Gießen einer Probe auf Eis ein Oel, welches nach einiger Zeit fest wird und sich als Neuronal erweist. In den übrigen Fällen gelang es nicht, das Oel in feste Form zu bringen. Bei noch längerem Erhitzen färbt sich die Pyridinlösung immer dunkler und beim Gießen auf Eis oder Salzsäure tritt keine Oelabscheidung mehr ein, sondern man erhält eine gelbe Lösung. Beim Erhitzen der Komponenten direkt ohne Pyridin tritt die erwartete Reaktion auch nicht ein.

Ähnliche Versuche mit Neuronal und Valerylchlorid und Bromvalerylbromid führten auch nur zu unverändertem Ausgangsmaterial.

Versuche mit Diisovaleramid.

Das durch Einwirkung von i-Valerylchlorid auf i-Valeramid in Pyridinlösung gewonnene Diisovaleramid wurde einer Reihe von Versuchen unterworfen, um möglicherweise das am Stickstoff befindliche Wasserstoffatom zu substituieren. Durch Einwirkung von Säurechloriden wäre es z. B. möglich, auf diesem Wege zu Triacylamiden zu gelangen. Meine Bemühungen in dieser Richtung blieben jedoch ergebnislos.

0,93 g Diisovaleramid wurden in 3 g Pyridin gelöst, mit 0,6 g i-Valerylchlorid versetzt und 1—8 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. In allen Fällen ließ sich aus der Reaktionsmasse nur unverändertes Diisovaleramid zurückgewinnen.

Auch ein Versuch in Benzollösung unter Zugabe von etwas Schlemmkreide führte nicht zu der erwarteten Verbindung.

0,93 g Diisovaleramid wurden mit 0,54 g Chlorkohlensäureester und 3 g Pyridin 1—10 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Auch in diesem Fall blieb Diisovaleramid unverändert.

Einige Versuche, Monochloracetamid mit Diisovaleramid in Reaktion zu bringen, verliefen auch negativ.

0,46 g Diisovaleramid wurden in 0,85 g Pyridin gelöst und mit 0,23 g Monochloracetamid versetzt. Nach viertelstündigem Erwärmen auf dem Wasserbad erhält man eine gelbliche Lösung, aus der beim Verdünnen mit Wasser nur unverändertes Diisovaleramid ausfällt. Längeres Erwärmen führte zu demselben Resultat.

4,6 g Diisovaleramid wurden in wenig Benzol gelöst, nach Zugabe von etwas Schlemmkreide mit 0,23 g Monochloracetamid versetzt und 12 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Das Filtrat wurde eingedunstet und der Rückstand mit Wasser digeriert. Dabei bleibt unverändertes Diisovaleramid zurück und aus der wässerigen Lösung kristallisiert Monochloracetamid.

Meine Bemühungen, Diisovaleramid mit Formaldehyd und Piperidin zu kondensieren, führten auch zu keinem positiven Resultat.

Diisovaleramid wurde in Sprit gelöst und nach Zugabe einer Messerspitze voll Kaliumkarbonat mit der molekularen Menge Formaldehydlösung versetzt. Nach mehrstündigem Stehen ließ sich mit Tollens'scher[1]) Silberlösung kein freier Aldehyd mehr nachweisen. Aus der Reaktionsmasse ließ sich jedoch das erwartete Kondensationsprodukt nicht gewinnen, sondern nur unverändertes Diisovaleramid.

0,93 g Diisovaleramid wurden mit 0,61 g salzsaurem Piperidin in Sprit gelöst und mit 0,15 g Formaldehyd in wässeriger Lösung versetzt. Sowohl nach längerem Stehen in der Kälte als auch nach kurzem Erwärmen auf Handtemperatur und auf dem Wasserbad konnte nur unverändertes Diisovaleramid und salzsaures Piperidin zurückgewonnen werden.

---

[1]) B. 15, 1830.

Neue Darstellungsmethoden.

Darstellung von Paranitrobenzoësäureanhydrid.

Man tropft eine Lösung von 30,0 g Nitrobenzoylchlorid in 150 g Aceton unter starkem Rühren und Eiskühlung in eine wäßrige Pyridinlösung (45 g Pyridin in 375 g Wasser). Nach Zugabe der ganzen Menge fährt man noch $^1/_2$ Stunde mit Rühren fort und saugt dann den entstandenen Niederschlag ab, trocknet ihn auf Ton und kristallisiert aus Essigäther um, wobei man das Paranitrobenzoësäureanhydrid als kristallinisches Pulver vom Sm. 185—186° erhält.

Die Ausbeute an Rohprodukt beträgt 20 g (Theorie 25,5 g).

Darstellung von Brom-i-valeriansäureanhydrid.

25 g Bromisovaleriansäure werden mit 11 g Acetylchlorid 24 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt bis kein Salzsäuregas mehr entweicht und dann noch 24 Stunden im Ölbad langsam steigend bis 140° weiter erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird hierauf einer fraktionierten Destillation bei 16 mm Druck unterworfen. Dabei zersetzt sich das primär entstandene gemischte Anhydrid $(CH_3)_2 CH \cdot CHBr \cdot CO \cdot O \cdot CO CH_3$ in Essigsäureanhydrid und Bromisovaleriansäureanhydrid. Der Siedepunkt des Essigsäureanhydrids bei 16 mm Druck liegt bei ca. 44°, während Bromisovaleriansäureanhydrid erst oberhalb 120° überdestilliert.

Man erhält die folgenden Fraktionen:

I.	40°—100° . . .	6,0 g
II.	100°—120° . . .	2,2 g
III.	120°—147° . . .	6,6 g
IV.	147°—157° . . .	5,0 g

III und IV werden nochmals bei 13 mm Druck und 147—153° fraktioniert, wobei man 11,6 g reines Produkt erhält.

Nachtrag.

Curtius erhielt ein Diacylamid, nämlich den Imidodicarbonsäurediaethylester $C_2H_5 \cdot COO \cdot NH \cdot COO \cdot C_2H_5$ beim Erwärmen von Azidooxalsäureaethylester $N_3 \cdot CO \cdot COO\,C_2H_5$ mit absolutem Alkohol.

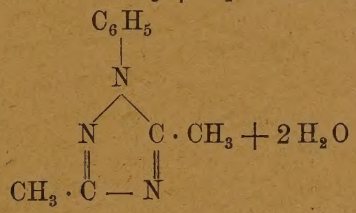
Dibutyramid entsteht nach einer Angabe von W. Miller aus Buttersäureanhydrid und cyansaurem Kalium nach der Gleichung:

$$(C_4H_7O_2)_2\,O + KCNO = CO_2 + (C_4H_7O_2)_2\,NK,$$

eine Reaktion, welche analog verläuft wie die S. 26 erwähnte von A. Wurtz.

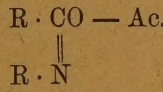
K. Brunner weist auf eine Reaktion hin zwischen Diacetamid und Phenylhydrazin, wobei sich Phenyl-1-Dimethyl-3,5-Triazol-1, 2, 4 nach folgender Gleichung bildet:

$$CH_3 \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot CH_3 + H_2N \cdot NH \cdot C_6H_5 =$$



$$+ 2\,H_2O$$

Dies spricht für obige Konstitution der Diacylamide und nicht für Mumm's Formel



Lebenslauf.

Ich, Alfred Walther, bin am 22. Juni 1888 in Parras de la Fuente Coahuila, Mexiko, geboren als Sohn des praktischen Arztes Dr. Alfred L. Walther aus Chur und der Frau Emma Walther, geb. Gimbel. Meinen Schulunterricht genoß ich teilweise in Mexiko bei einem deutschen Hauslehrer, teilweise auf Schweizer Schulen und erlangte im Frühjahr 1908 am humanistischen Gymnasium in Basel das Reifezeugnis. Ich studierte nun an der dortigen Hochschule allgemeine Naturwissenschaften und bestand nach drei Semestern das propädeutische Examen für Mediziner in den Fächern Chemie, Botanik, Physik und Zoologie. Nach einer Unterbrechung von einem Jahr, das ich in Mexiko verbrachte, kam ich nach München und wandte mich dem Studium der Chemie zu. Ich arbeitete drei Semester in der anorganischen Abteilung des chemischen Staatslaboratoriums unter Herrn Professor Dr. Piloty und begab mich dann nach Paris, wo ich an der Sorbonne im Laboratorium von Herrn Professor Haller ein Semester lang organisch präparativ tätig war. Nach München zurückgekehrt setzte ich mein Studium fort und begann im Frühjahr 1913 nach bestandenem Doktorandum meine Doktordissertation unter der Leitung von Herrn Professor Dr. Einhorn. Bei Ausbruch des Krieges wurde ich zum Grenzbewachungsdienst in die Schweiz einberufen und nach fünfmonatlichem Dienst erhielt ich einen Urlaub, um hier meine Dissertation zum Abschluß zu bringen. Im Sommer 1915 genügte ich abermals meiner Militärpflicht und zu Beginn dieses Jahres wurde mir wieder ein Urlaub gewährt, um mein Doktorexamen abzulegen.